



Evaluation de traitement de la sclérose en plaques par analyses morphométriques de données d'imagerie par résonance magnétique

Charlotte Dutilleul

► To cite this version:

Charlotte Dutilleul. Evaluation de traitement de la sclérose en plaques par analyses morphométriques de données d'imagerie par résonance magnétique. Ingénierie biomédicale. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2015. Français. NNT : 2015TOU30138 . tel-01296997

HAL Id: tel-01296997

<https://theses.hal.science/tel-01296997>

Submitted on 1 Apr 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Présentée et soutenue par :

Charlotte Dutilleul

le jeudi 9 juillet 2015

Titre :

Évaluation de traitement de la sclérose en plaques par analyses
morphométriques de données d'imagerie par résonance magnétique

École doctorale et discipline ou spécialité :

ED GEET : Radio-physique et Imagerie Médicale

Unité de recherche :

INSERM U825-Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques

Directeur/trice(s) de Thèse :

Isabelle BERRY

Patrice PERAN

Jury :

Pr. Jean-Philippe RANJEVA (Rapporteur)

Pr. Ayman TOURBAH (Rapporteur)

Mr. Christian BARILLOT (Examineur)

Pr. David BRASSAT (Président)

THÈSE

En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :
Université Toulouse 3 Paul Sabatier

Présentée et soutenue par
Charlotte Dutilleul

Titre :
Évaluation de traitement de la sclérose en plaques par
analyses morphométriques de données d'imagerie
par résonance magnétique

École doctorale et discipline ou spécialité :
ED GEET : Radio-physique et Imagerie Médicale

Unité de recherche :
INSERM U825-Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques

Directeur/trice(s) de Thèse :
Isabelle BERRY
Patrice PERAN

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Pierre Celsis pour m'avoir accueilli dans son unité. Pour avoir accepté d'être les rapporteurs de mon travail, je remercie vivement Messieurs les Professeurs Jean-Philippe Ranjeva et Ayman Tourbah. Un grand merci également au Docteur Christian Barillot pour avoir accepté d'en être l'examineur. Je vous remercie pour votre disponibilité et l'intérêt accordé à mon travail. À Monsieur le Professeur David Brassat, je vous suis très reconnaissante de me faire l'honneur de présider ce jury.

Je tiens à remercier le Professeur Isabelle Berry, ma directrice de thèse, pour m'avoir accueilli dans son équipe, la confiance qu'elle m'a accordée et sa précieuse aide. Veuillez accepter ce travail comme témoignage de toute ma gratitude et l'expression de mon plus profond respect.

Je tiens également à exprimer toute ma reconnaissance au Docteur Patrice Péran, mon co-directeur de thèse, pour ses nombreux conseils scientifiques, ce temps précieux qu'il a toujours su m'accorder et nos nombreux débats qui m'ont permis de progresser durant ces dernières années. Merci aussi pour la confiance que tu m'as accordée. J'ai été ravie de travailler avec toi.

J'ai aussi une pensée particulière à tous mes amis du pavillon Baudot. Merci à vous tous, ces trois années ne se seraient pas si bien passées sans vous. La bonne ambiance dans ces locaux y est pour beaucoup et m'aura permis de mener à bien ce travail de thèse et d'en surmonter les difficultés qui l'accompagnent. Je pense à toi Aurélie et ton rire capable de traverser murs et couloirs, à toi Boris et ta bonne humeur. Je pense à Déborah, reine de l'organisation et des bons conseils ! Mais également à vous Djilali et Jean, vos départs lorsque vous êtes passés dans le club des Docs' auront laissé un grand vide. Je pense évidemment aussi à vous Lola, Mélanie, pour toutes vos anecdotes. Le labo serait trop calme si vous n'étiez pas là ! Sans oublier Sophie, vivre en même temps que toi cette étape de la rédaction aura été d'un grand soutien, et Carole et Anne-Sophie pour votre gentillesse. Merci également à vous Brigitta, Camille, Emilie, Jonathan, Yalani pour nos échanges et votre sympathie. Enfin, Merci aux aventuriers du grand Nord et du grand Sud : Fede, Laure, Perrine pour tous ces bons moments et vos conseils !

En écrivant ces remerciements, tant de souvenirs se bousculent dans ma tête, cette visite à Bruxelles parfaitement organisée par Thomas, le meilleur des guides, mais également nos soirées, déguisées ou non. Vous êtes tous bien plus que de simples collègues maintenant.

Merci évidemment à toi Pierre, mon Pistachounet...tant de choses à dire sur toi. C'est avec tant de bons souvenirs que je quitte notre bureau, ce bureau où nous en aurons eu des discussions... des

discussions scientifiques mais également tous nos moments passés à rigoler, nos pauses café. Et s'il n'y avait que les souvenirs du bureau mais il y en a tant d'autres à Oxford, à Grenoble, à Rome, nos échecs pour la conception de pop-corn, les soirées... En tous cas, ces trois ans n'auraient pas été les mêmes sans toi et on se retrouve vite à Paris !

Je tenais aussi à remercier tout particulièrement Nicolas Chauveau et Josette Pastor pour leur bonne humeur, leur aide et leur disponibilité lorsqu'il s'agissait d'effectuer des mesures ou de rédiger des plans statistiques. Mais également un grand merci à l'équipe du plateau technique de l'IRM pour sa gentillesse, son aide et sa disponibilité. Je pense bien sûr à Dominique, Hélène, Jean-Pierre, Maryline et Nathalie.

Un grand merci bien sûr à tous les autres membres de l'unité que je n'ai pas cités mais qui ont leur place ici.

À tous mes amis merci pour votre soutien et tous ces bons moments passés en dehors du laboratoire. Je pense à mon poussin Amaury, ma Siasia, Anh-Wu, Daphnée, Jérémy, Maël aka Balustrade, Marine et ma Paulette.

Merci à ma famille, mes parents, mes frères et sœurs pour avoir toujours cru en moi et pour leur soutien inconditionnel. Une pensée toute particulière pour toi Marion, mon bichon, mon bœuf, ma schmouk, mon correcteur officiel d'orthographe. Caro, Doudou, maman et papa, ça y est « mon stage » est terminé et les études *presque* achevées !

Enfin mes derniers remerciements, mais non les moindres, s'adressent à toi Nicolas pour ton soutien et ta patience. Pour le reste, cela ne regarde que nous...

« Le voyage commence là où s'arrêtent nos certitudes »

Désirs d'ailleurs, Franck Michel

Table des matières

TABLE DES MATIERES	9
LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES TABLEAUX	17
LISTE DES ABREVIATIONS	19
INTRODUCTION GENERALE	21
CONTEXTE DES TRAVAUX	25
CHAPITRE 1. L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE ET LA SCLEROSE EN PLAQUES	27
1.1. LA SCLEROSE EN PLAQUES.....	27
1.1.1. <i>Éléments de neuroanatomie</i>	27
1.1.1.1. Le tissu nerveux	27
1.1.1.2. Organisation anatomique	28
1.1.2. <i>Éléments de neuropathologies</i>	30
1.1.3. <i>Les modes évolutifs de la de la SEP</i>	32
1.1.4. <i>Diagnostic</i>	35
1.1.4.1. Examen clinique	35
1.1.4.2. L'imagerie par résonance magnétique	35
1.1.4.3. Analyse biologique du liquide céphalo-rachidien	36
1.1.4.4. Etude des potentiels évoqués (PE)	36
1.1.5. <i>Les traitements de la SEP</i>	36
1.2. LA PLACE DE L'IRM DANS LE CADRE DE LA SEP	37
1.2.1. <i>L'IRM et le diagnostic de la SEP</i>	37
1.2.1.1. Les marqueurs diagnostiques issus de l'IRM	37
1.2.2. <i>L'IRM, le suivi et le pronostic de la maladie</i>	42
1.2.2.1. Le paradoxe clinico-radiologique.....	42
1.2.2.2. De nouvelles mesures grâce à l'IRM non conventionnelle	42
1.2.3. <i>Evaluation et suivi de la SEP à partir de l'IRM</i>	45
1.2.3.1. Les biomarqueurs	45
1.2.3.2. Les biomarqueurs de la SEP en IRM conventionnelle.....	46
1.2.3.3. Les biomarqueurs de la SEP en IRM non conventionnelle.....	48
CHAPITRE 2. LE THALAMUS ET LA SEP.....	49
2.1. RAPPELS CONCERNANT LE THALAMUS	49
2.2. L'ATTEINTE DU THALAMUS ET LA SCLEROSE EN PLAQUES	50
2.2.1. <i>Atteinte du thalamus et formes cliniques</i>	50
2.2.2. <i>Atteinte du thalamus et charge lésionnelle</i>	51

2.2.3.	<i>Atteinte du thalamus et marqueurs cliniques</i>	52
2.3.	LES MESURES IRM NON CONVENTIONNELLE AU NIVEAU DU THALAMUS	53
2.3.1.	<i>IRM de diffusion</i>	54
2.3.2.	<i>Taux de transfert d'aimantation</i>	55
2.3.3.	<i>Mesure par spectrométrie par résonance magnétique</i>	56
CHAPITRE 3.	L'APPORT DES ANALYSES MORPHOMETRIQUES	59
3.1.	ANALYSES MORPHOMETRIQUES	59
3.1.1.	<i>Les mesures volumétriques</i>	59
3.1.1.1.	Les analyses volumétriques par recalage d'images : quantification relative	60
3.1.1.2.	Les analyses volumétriques et la segmentation d'image : quantification absolue.....	61
3.1.1.3.	Les techniques d'analyses volumétriques	63
3.1.2.	<i>L'évaluation des changements de forme</i>	69
3.1.2.1.	Définition	69
3.1.2.2.	L'analyse de forme	70
3.2.	ANALYSES MORPHOMETRIQUES ET THALAMUS.....	76
3.2.1.	<i>Analyses volumétriques</i>	76
3.2.2.	<i>Analyses de changements de forme</i>	77
3.3.	ANALYSES MORPHOMETRIQUES ET EVALUATION THERAPEUTIQUE	78
3.3.1.	<i>Analyses volumétriques et évaluation thérapeutique</i>	78
3.3.2.	<i>L'atrophie de la substance grise et l'évaluation thérapeutique</i>	79
PARTIE EXPERIMENTALE	81
CHAPITRE 4.	ANALYSES COMPARATIVES DES CHANGEMENTS DE VOLUME ET DE FORME DES STRUCTURES SOUS-CORTICALES.	83
4.1.	MATERIELS ET METHODES	84
4.1.1.	<i>Populations étudiées</i>	84
4.1.1.1.	Première étude : Population de Rome	84
4.1.1.2.	Deuxième étude : population de Marseille	85
4.1.2.	<i>Acquisitions des données</i>	87
4.1.3.	<i>Traitement des données</i>	88
4.1.3.1.	Analyses d'images.....	88
4.1.3.2.	Analyses statistiques	98
4.2.	RESULTATS	99
4.2.1.	<i>Première étude : population de Rome</i>	99
4.2.1.1.	Analyses de changements de volume	99
4.2.1.2.	Analyses des changements de forme	101
4.2.1.3.	Corrélations	108
4.2.1.4.	A l'échelle du voxel.....	110
4.2.1.5.	Atteinte thalamique - atteinte putaminale	114

4.2.1.6.	Régression logistique.....	115
4.2.2.	<i>Deuxième étude : population de Marseille</i>	116
4.2.2.1.	Analyses de changements de volume	116
4.2.2.2.	Analyses de changements de forme.....	117
4.2.2.3.	Corrélations	123
4.3.	DISCUSSION.....	126
CHAPITRE 5. ÉTUDE DE L'ATTEINTE THALAMIQUE CHEZ DES SUJETS PRESENTANT UNE FORME PROGRESSIVE DE LA MALADIE		131
5.1.	MATERIELS ET METHODES	134
5.1.1.	<i>Population étudiée</i>	134
5.1.1.1.	Critères d'inclusion	134
5.1.1.2.	Critères d'exclusion	134
5.1.1.3.	Population analysée	134
5.1.2.	<i>Acquisitions IRM</i>	136
5.1.3.	<i>Analyses d'images</i>	136
5.1.3.1.	Traitement des données transversales.....	137
5.1.3.2.	Traitements des données longitudinales.....	142
5.1.4.	<i>Analyses statistiques</i>	142
5.1.4.1.	Données transversales	143
5.1.4.2.	Données longitudinales	143
5.2.	RESULTATS	144
5.2.1.	<i>Traitements des données transversales</i>	144
5.2.1.1.	Analyses morphométriques.....	144
5.2.1.2.	Analyses de la diffusivité moyenne	155
5.2.1.3.	Corrélations	157
5.2.2.	<i>Traitement des données longitudinales</i>	160
5.2.2.1.	Analyses morphométriques.....	160
5.2.2.2.	Corrélations	165
5.3.	DISCUSSION.....	166
CHAPITRE 6. SUIVI LONGITUDINAL D'UN TRAITEMENT		171
6.1.	MATERIELS ET METHODES	173
6.1.1.	<i>Population étudiée</i>	173
6.1.2.	<i>Acquisitions IRM et analyses d'images</i>	173
6.1.2.1.	Analyses volumétriques.....	173
6.1.2.2.	Mesure de l'épaisseur corticale	174
6.1.3.	<i>Analyses statistiques</i>	175
6.2.	RESULTATS	176
6.2.1.	<i>Analyses volumétriques à M0</i>	176
6.2.2.	<i>Analyses volumétriques à M12</i>	176

6.2.3.	<i>Effet du traitement sur chacune des mesures.....</i>	177
6.3.	DISCUSSION.....	181
DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES		183
ATTEINTE DU THALAMUS DANS LES DIFFERENTES FORMES DE LA SEP		185
ATTEINTE DU THALAMUS ET EVALUATION CLINIQUE DANS LA SEP		186
L'ATTEINTE THALAMIQUE LIEE AUX LESIONS DE LA SUBSTANCE BLANCHE ?		186
L'ATTEINTE DIRECTE DU THALAMUS DANS LA SEP ?		187
LE PUTAMEN ET LA SEP.....		187
CONSIDERATIONS METHODOLOGIQUES		187
CONCLUSION		188
REFERENCES		189
ANNEXES.....		209
ANNEXE 1.	L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE.....	211
1.1.	LE PRINCIPE DE L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE	211
1.2.	LA PONDERATION EN IRM.....	215
1.3.	LA FORMATION DE L'IMAGE EN IRM.....	217
ANNEXE 2.	FICHE D'EVALUATION LESIONELLE MISE EN PLACE POUR L'ESSAI MS-SPI	219
CONTRIBUTIONS SCIENTIFIQUES		221
RESUMES.....		225

Liste des figures

FIGURE 1 : REPRESENTATION DES DIFFERENTS LOBES DU CERVEAU	28
FIGURE 2 : LES NOYAUX GRIS CENTRAUX.....	30
FIGURE 3 : ASPECT DE LA GAINES DE MYELINE DANS LE CADRE DE LA SEP (D'APRES HTTP://WWW.DOCTEURCLIC.COM/MALADIE/SCLEROSE-EN-PLAQUE.ASPX)	31
FIGURE 4 : REPRESENTATION DE L'ECHELLE EDSS PAR KURTZKE (D'APRES KURTZKE JF (3))	33
FIGURE 5 : DIFFERENTES FORMES D'EVOLUTION DE LA SCLEROSE EN PLAQUES (D'APRES CREANGE A (8))	34
FIGURE 6 : ASPECT DES LESIONS EN PONDERATION T2 : HYPER-SIGNAUX (IMAGE ISSUE D'ACQUISITIONS EFFECTUEES AU SEIN DU PLATEAU IRM DE L'INSERM U825)	38
FIGURE 7 : ASPECT DES LESIONS EN PONDERATION FLAIR : HYPER-SIGNAUX (IMAGE ISSUE D'ACQUISITIONS EFFECTUEES AU SEIN DU PLATEAU IRM DE L'INSERM U825)	38
FIGURE 8 : ASPECT DES LESIONS EN PONDERATION T1 SANS INJECTION DE PRODUIT DE CONTRASTE : ISO- OU HYPO-SIGNAUX (IMAGE ISSUE D'ACQUISITIONS EFFECTUEES AU SEIN DU PLATEAU IRM DE L'INSERM U825)	39
FIGURE 9 : ASPECT DES LESIONS EN PONDERATION T1 APRES INJECTION DE PRODUIT DE CONTRASTE : HYPER-SIGNAUX (IMAGE ISSUE D'ACQUISITIONS EFFECTUEES AU SEIN DU PLATEAU IRM DE L'INSERM U825)	39
FIGURE 10 : SOUS-NOYAUX DU THALAMUS. (FIGURE ADAPTEE DE HASBOUN ET AL. (58))	50
FIGURE 11 : PROFILS D'INTENSITE $I(x)$ MESURES AU NIVEAU D'UNE FRONTIERE D'INTERET (D'APRES FREEBOROUGH PA ET AL. (129))	64
FIGURE 12 : REPRESENTATION D'UN PROFIL D'INTENSITE ET SA DERIVEE	65
FIGURE 13 : PROFILS DES DERIVES ET MESURE DE DEPLACEMENTS DE FRONTIERES	66
FIGURE 14 : REPRESENTATION DE LA BASE DE FONCTIONS ORTHOGONALES D'HARMONIQUES SPHERIQUES Y_{lm}	71
FIGURE 15 : EXEMPLE DE REPRESENTATION D'UNE STRUCTURE (A) PAR M-REPS (B) (D'APRES HTTP://MIDAG.CS.UNC.EDU/)	72
FIGURE 16 : EXEMPLE D'ENSEMBLE DES COMPOSANTES DE 3 VECTEURS	73
FIGURE 17 : REPRESENTATION D'UNE SURFACE SPHERIQUE ECHANTILLONNEE A PARTIR D'UN ICOSAEDRE	74
FIGURE 18 : ANALYSE DE FORME PAR LA METHODES M-REPS AU NIVEAU DE L'HIPPOCAMPE (FIGURE ADAPTEE DE STYNER M. ET AL. (154))	75
FIGURE 19 : SURFACE DU THALAMUS (A GAUCHE) ET SA REPRESENTATION SOUS FORME DE MAILLAGE TRIANGULAIRE (A DROITE) D'APRES PATENAUDE ET AL. (156).....	76
FIGURE 20 : REPRESENTATION DE LA METHODE DE SEGMENTATION ET DE CREATION DE MASQUE DES LESIONS UTILISEE PAR L'OUTIL LST D'APRES SCHMIDT ET AL. (207).....	90
FIGURE 21 : EXEMPLE D'UNE COUPE AVANT (A GAUCHE) ET APRES (A DROITE) APPLICATION DE L'ALGORITHME "LESION FILLING" .	91
FIGURE 22 : EXEMPLE DE MASQUE DU PARENCHYME CEREBRAL OBTENU A PARTIR DE L'ALGORITHME BET	92
FIGURE 23 : EXEMPLE DE MASQUES DES DIFFERENTS COMPARTIMENTS TISSULAIRES OBTENUS PAR APPLICATION DE L'ALGORITHME FAST	92
FIGURE 24 : METHODE OPTIMISEE DE VBM UTILISEE D'APRES GOOD ET AL. (132)	94
FIGURE 25 : METHODE DE SEGMENTATION (A) ET D'ANALYSE DE FORME (B) A PARTIR DE FIRST (FSL)	97
FIGURE 26 : EXEMPLE DE CALCUL, VOXEL A VOXEL, DES DEPLACEMENTS MOYENS MESURES CHEZ LES PATIENTS SEP	97

FIGURE 27 : FRACTIONS DE VOLUME DES DIFFERENTS COMPARTIMENTS TISSULAIRES CHEZ LES SUJETS CONTROLES (EN BLEU) ET LES SUJETS ATTEINTS DE SEP (EN ROUGE)	99
FIGURE 28 : FRACTIONS DE VOLUME DES DIFFERENTS COMPARTIMENTS TISSULAIRES AU SEIN DE LA POPULATION	100
FIGURE 29 : RESULTATS DE L'ANALYSE VBM.....	100
FIGURE 30 : REPRESENTATION DE LA SURFACE AFFECTEE PAR DES CHANGEMENTS SIGNIFICATIFS DE FORME (EN ORANGE) AU NIVEAU DU THALAMUS (A), DU NOYAU CAUDE (B), DU PALLIDUM (C), DU PUTAMEN (D), DE L'HIPPOCAMPE (E) ET DU NOYAU ACCUMBENS (F).....	104
FIGURE 31 : LA MOYENNE (A) ET L'ECART TYPE (B) MESURES VOXEL A VOXEL, DES DEPLACEMENTS AFFECTANT LES SURFACES THALAMIQUES ET PUTAMINALES CHEZ LES PATIENTS SEP (EN HAUT) ET LES SUJETS CONTROLES (EN BAS).	106
FIGURE 32 : LA MOYENNE (A) ET L'ECART-TYPE (B) MESURES VOXEL A VOXEL, DES DEPLACEMENTS NEGATIFS AFFECTANT LES SURFACES THALAMIQUES ET PUTAMINALES CHEZ LES PATIENTS SEP (EN HAUT) ET LES SUJETS CONTROLES (EN BAS).	107
FIGURE 33 : LA MOYENNE (A) ET L'ECART-TYPE (B) MESURES VOXEL A VOXEL, DES DEPLACEMENTS POSITIFS AFFECTANT LES SURFACES THALAMIQUES ET PUTAMINALES CHEZ LES PATIENTS SEP (EN HAUT) ET LES SUJETS CONTROLES (EN BAS).	108
FIGURE 34 : CORRELATIONS ENTRE L'ATTEINTE DE LA SUBSTANCE BLANCHE, DU THALAMUS ET DU PUTAMEN	109
FIGURE 35 : RESULTATS DES TESTS DE CORRELATION ENTRE LES SCORES CLINIQUES ET L'ATTEINTE PUTAMINALE.....	109
FIGURE 36 : CORRELATIONS AVEC LE SCORE EDSS AU NIVEAU DU PUTAMEN (ROUGE) ET DU THALAMUS (BLEU).....	110
FIGURE 37 : CORRELATIONS ENTRE L'EDSS MOTEUR ET LES CHANGEMENTS DE FORME MESURES AU NIVEAU DU PUTAMEN (ROUGE) ET DU THALAMUS (BLEU)	110
FIGURE 38 : CORRELATION ENTRE L'EDSS SENSITIF ET LES CHANGEMENTS DE FORME DU PUTAMEN.	110
FIGURE 39 : LES SEPT REGIONS CERVEBRALES CORRESPONDANT AUX SEPT SOUS-REGIONS STRIATALES D'APRES TZIORTZI ET AL. (217)	111
FIGURE 40 : LES SEPT SOUS-REGIONS THALAMIQUES DE L'ATLAS "OXFORD THALAMICCONNECTIVITY ATLAS" ET LES REGIONS CERVEBRALES CORRESPONDANTES D'APRES BEHRENS ET AL. (218)(219).....	112
FIGURE 41 : Z-SCORES DES CHANGEMENTS DE FORME ET VOLUMES THALAMIQUES ET PUTAMINAUX CHEZ LES PATIENTS SEP	114
FIGURE 42 : COURBE ROC.....	115
FIGURE 43 : REPRESENTATION DE LA SURFACE AFFECTEE PAR DES CHANGEMENTS SIGNIFICATIFS DE FORME (EN ORANGE) AU NIVEAU DU THALAMUS (A, PREMIERE COLONNE), DU PUTAMEN (A, DEUXIEME COLONNE), DU NOYAU CAUDE (B, PREMIERE COLONNE), DU PALLIDUM (B, DEUXIEME COLONNE).....	120
FIGURE 44 : LA MOYENNE (A) ET L'ECART-TYPE (B) MESURES VOXEL A VOXEL, DES DEPLACEMENTS (NEGATIFS ET POSITIFS) AFFECTANT LES SURFACES THALAMIQUES ET PUTAMINALES CHEZ LES PATIENTS SEP (EN HAUT) ET LES SUJETS CONTROLES (EN BAS).	122
FIGURE 45 : LA MOYENNE (A) ET L'ECART-TYPE (B) MESURES VOXEL A VOXEL, DES DEPLACEMENTS NEGATIFS AFFECTANT LES SURFACES THALAMIQUES ET PUTAMINALES CHEZ LES PATIENTS SEP (EN HAUT) ET LES SUJETS CONTROLES (EN BAS).	122
FIGURE 46 : LA MOYENNE (A) ET L'ECART-TYPE (B) MESURES VOXEL A VOXEL, DES DEPLACEMENTS POSITIFS AFFECTANT LES SURFACES THALAMIQUES ET PUTAMINALES CHEZ LES PATIENTS SEP (EN HAUT) ET LES SUJETS CONTROLES (EN BAS).	123
FIGURE 47 : CORRELATION ENTRE CHANGEMENTS DE FORME THALAMIQUE ET SCORE MSFC	124
FIGURE 48: CORRELATIONS ENTRE LE SCORE EDSS ET LES DEPLACEMENTS DE SURFACE DU PUTAMEN	124

FIGURE 49 : CORRELATIONS ENTRE LE SCORE MSFC ET LES DEPLACEMENTS DE SURFACE DU THALAMUS (EN BLEU) ET DU PUTAMEN (EN ROUGE)	125
FIGURE 50 : ATTRIBUTION AUX DIFFERENTS CENTRES DES ANALYSES A MENER	132
FIGURE 51 : PLAN D'EXPERIENCE DE L'ETUDE IRM ANCILLAIRE A L'ESSAI MS-SPI	132
FIGURE 52 : MESURE DE LA DIFFUSION MOYENNE THALAMIQUE MD_{THAL(MNI)}	141
FIGURE 53 : EXEMPLE DE CALCUL, VOXEL A VOXEL, DE LA MD MOYENNE MESUREE CHEZ LES PATIENTS SEP-PP	141
FIGURE 54 : VOLUME LESIONNEL NORMALISE (NVL) MESURE AU NIVEAU DE L'HEMISPHERE DROIT (A GAUCHE) ET DE L'HEMISPHERE GAUCHE (A DROITE) A PARTIR D'IMAGES PONDEREES T2.	144
FIGURE 55: REPRESENTATIONS DES FRACTIONS DES DIFFERENTS COMPARTIMENTS TISSULAIRES DANS CHACUN DES GROUPES DE PATIENTS	145
FIGURE 56.A. ET B. : RESULTATS DES ANALYSES DE CORRELATIONS MENEES SUR L'ENSEMBLE DES SUJETS ENTRE LES VOLUMES NORMALISES (NIV) DES STRUCTURES SOUS-CORTICALES MESURES AU NIVEAU DES HEMISPHERES DROIT ET GAUCHE (P<0,0001)	147
FIGURE 57 : RESULTATS DE LA COMPARAISON, ENTRE SUJETS SEP-PP ET SEP-SP, DES VOLUMES NORMALISES (NIV) MESURES AU NIVEAU DU THALAMUS (EN BLEU), DU NOYAU CAUDE (EN ROUGE), DU PUTAMEN (EN VERT), DU PALLIDUM (EN ROSE), DE L'HIPPOCAMPE (EN NOIR) ET DU NOYAU ACCUMBENS (EN GRIS).	148
FIGURE 58 : REGIONS DES THALAMI DROIT ET GAUCHE AFFECTEES PAR DES DIFFERENCES SIGNIFICATIVES (EN ORANGE) ENTRE LES DEUX GROUPES DE PATIENTS.	150
FIGURE 59 : MOYENNES ET ECARTS-TYPES DES DEPLACEMENTS MESURES SUR L'ENSEMBLE DE LA SURFACE DES THALAMI DROIT (EN HAUT) ET GAUCHE (EN BAS) POUR CHAQUE PATIENT	151
FIGURE 60 : DEPLACEMENTS MOYENS (A) ET ECART-TYPES (B) MESURES AU SEIN DES PATIENTS SEP-PP (PREMIERE LIGNE) ET DES PATIENTS SEP-SP (DEUXIEME LIGNE).	153
FIGURE 61 : DEPLACEMENTS NEGATIFS (A) ET POSITIFS (B) CHEZ LES SUJETS SEP-PP (PREMIERE LIGNE) ET SEP-SP (DEUXIEME LIGNE).	153
FIGURE 62 : ECART-TYPES DES DEPLACEMENTS NEGATIFS (A) ET POSITIFS (B) CHEZ LES SUJETS SEP-PP (PREMIERE LIGNE) ET SEP-SP (SECONDE LIGNE)	154
FIGURE 63 : DIFFUSIVITE MOYENNE AU SEIN DE CHACUN DE GROUPES DE PATIENTS.....	155
FIGURE 64 : MOYENNE (A) ET ECART-TYPE (B) DE LA DIFFUSIVITE MOYENNE MESURES AU NIVEAU DU GROUPE DE PATIENTS SEP-PP (PREMIERE LIGNE) ET SEP-SP (DEUXIEME LIGNE).....	156
FIGURE 65 : CO-LOCALISATION DES REGIONS PRESENTANT DES CHANGEMENTS DE FORME ET DES VALEURS DE DIFFUSIVITE MOYENNE SIGNIFICATIVEMENT DIFFERENTS ENTRE LES DEUX GROUPES DE SUJETS	157
FIGURE 66 : RESULTATS AUX TESTS DE CORRELATION ENTRE CHANGEMENTS DE FORME ET VOLUME LESIONNEL MESURE AU NIVEAU DES DIFFERENTS LOBES	158
FIGURE 67 : RESULTATS AUX TESTS DE CORRELATION ENTRE DIFFUSIVITE MOYENNE ET VOLUME LESIONNEL MESURE AU NIVEAU DES LOBES FRONTAUX (A), PARIETAUX (B) ET TEMPORAUX (C)	159
FIGURE 68 : EVOLUTION DU VOLUME LESIONNEL MESURE ENTRE M0 ET M12 CHEZ CHACUN DES SUJETS.....	161
FIGURE 69 : ÉVALUATION DE LA CORRELATION ENTRE LE VOLUME LESIONNEL MESURE A M0 ET A M12 SUR L'ENSEMBLE DE LA POPULATION	162

FIGURE 70 : VARIATION INDIVIDUELLE DU VOLUME THALAMIQUE ENTRE M0 ET M12	163
FIGURE 71: ÉVALUATION DE LA CORRELATION ENTRE LE VOLUME THALAMIQUE MESURE A M0 ET A M12 SUR L'ENSEMBLE DE LA POPULATION	163
FIGURE 72: VARIATION INDIVIDUELLE DES DEPLACEMENTS DE LA SURFACE THALAMIQUE ENTRE M0 ET M12	164
FIGURE 73 : ÉVALUATION DE LA CORRELATION ENTRE LES DEPLACEMENTS DE SURFACE THALAMIQUE MESURES A M0 ET A M12 SUR L'ENSEMBLE DE LA POPULATION	165
FIGURE 74: LES VARIATIONS ANNUELLES (A) ET LEURS ECART-TYPES (B) DES DIFFERENTES MESURES EVALUES CHEZ LE GROUPE MD1003 ET LE GROUPE PLACEBO	179
FIGURE 75 : MOYENNE (A) ET ECART-TYPE (B) DE L'ÉPAISSEUR CORTICALE MESURES A M0 ET M12 POUR CHAQUE SUJET	180
FIGURE 76 : ORIENTATION ALEATOIRE DES MOMENTS MAGNETIQUES	211
FIGURE 77 : DECOMPOSITION DU MOMENT MAGNETIQUE	212
FIGURE 78 : ORIENTATION DES SPINS DANS UN CHAMP B₀	213
FIGURE 79: REPRESENTATION DE L'AIMANTATION LONGITUDINALE	214
FIGURE 80: REPRESENTATION DE L'AIMANTATION TRANSVERSE	215
FIGURE 81 : DIFFERENTES PONDERATIONS OBTENUE APRES UNE IMPULSION RF 90° EN FONCTION DU TR ET DU TE.	216
FIGURE 82 : TEMPS DE REPETITION ET PONDERATION T₁ : CAS D'UN TR COURT ET D'UN TR LONG POUR DEUX TISSUS A ET B. ..	216
FIGURE 83 : SIGNAL DE PRECESSION LIBRE (FID)	217

Liste des tableaux

TABEAU 1 : EVOLUTION DES CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA SEP D'APRES MOREAU T. (23)	41
TABEAU 2 : DONNEES DEMOGRAPHIQUES DES SUJETS PARTICIPANT A LA PREMIERE ETUDE (POPULATION DE ROME)	85
TABEAU 3 : DONNEES DEMOGRAPHIQUES DES SUJETS PARTICIPANT A LA SECONDE ETUDE (POPULATION DE MARSEILLE)	87
TABEAU 4 : PARAMETRES D'ACQUISITIONS IRM UTILISES LORS DE CHACUNE DES DEUX ETUDES (ROME ET MARSEILLE)	88
TABEAU 5 : RESULTATS DES ANALYSES VOLUMETRIQUES MENEES SUR LA POPULATION DE ROME. N.A. = NON APPLICABLE ; N.S. = NON SIGNIFICATIF	101
TABEAU 6 : PROPORTION DE SURFACE AFFECTEE PAR DES CHANGEMENTS SIGNIFICATIFS DE FORME	102
TABEAU 7 : DEPLACEMENTS SIGNIFICATIF MOYENS MESURES AU NIVEAU DES DIFFERENTES STRUCTURES SOUS-CORTICALES CHEZ LES SUJETS CONTROLES ET LES PATIENTS SEP	103
TABEAU 8 : CLUSTERS DE VOXELS SIGNIFICATIVEMENTS CORRELES AUX DIFFERENTES MESURES CLINIQUES	113
TABEAU 9 : RESULTATS DES ANALYSES VOLUMETRIQUES MENEES SUR LA POPULATION DE MARSEILLE. N.A. = NON APPLICABLE ; N.S. = NON SIGNIFICATIF	117
TABEAU 10 : PROPORTION DE SURFACE AFFECTEE PAR DES CHANGEMENTS SIGNIFICATIFS DE FORME	118
TABEAU 11 : DEPLACEMENTS SIGNIFICATIFS MOYENS MESURES AU NIVEAU DES DIFFERENTES STRUCTURES SOUS-CORTICALES CHEZ LES SUJETS CONTROLES ET LES PATIENTS SEP	118
TABEAU 12 : CLUSTERS DE VOXELS SIGNIFICATIVEMENT CORRELES AUX DIFFERENTES MESURES CLINIQUES	125
TABEAU 13 : DONNEES DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS PARTICIPANT A L'ETUDE DE DIFFERENCIATION DES PHENOTYPES PRIMAIRE PROGRESSIF ET SECONDAIRE PROGRESSIF	135
TABEAU 14 : PARAMETRES D'ACQUISITION DES DIFFERENTES SEQUENCES	136
TABEAU 15 : RESULTATS DES ANALYSES VOLUMETRIQUES	149
TABEAU 16 : DEPLACEMENTS MESURES SUR L'ENSEMBLE DE LA SURFACE DES THALAMI DROIT ET GAUCHE AU SEIN DE PATIENTS SEP-PP ET SEP-SP	151
TABEAU 17 : VOLUMES LESIONNEL MESURE AU NIVEAU DES DIFFERENTS LOBES CEREBRAUX	158
TABEAU 18 : CLUSTERS DES VOXELS DONT L'INTENSITE (DEPLACEMENTS) EST SIGNIFICATIVEMENT CORRELEE AUX VOLUMES LESIONNELS (VL) MESURES AU NIVEAU DES DIFFERENTS LOBES	159
TABEAU 19 : CLUSTERS DES VOXELS DONT L'INTENSITE (DIFFUSIVITE MOYENNE) EST SIGNIFICATIVEMENT CORRELEE AUX VOLUMES LESIONNELS (VL) MESURES AU NIVEAU DES DIFFERENTS LOBES	160
TABEAU 20 : VOLUME DU THALAMUS, DEPLACEMENTS DE LA SURFACE THALAMIQUE ET VOLUME LESIONNEL MESURES AU SEIN DE CHACUN DES GROUPES A M0 ET M12	165
TABEAU 21 : DONNEES CLINIQUES DES PATIENTS PARTICIPANT A L'ETUDE VOLUMETRIQUE	173
TABEAU 22 : RESULTATS, POUR CHACUN DES GROUPES, DES ANALYSES VOLUMETRIQUES EFFECTUEES A M0	176
TABEAU 23 : RESULTATS, POUR CHACUN DES GROUPES, DES ANALYSES VOLUMETRIQUES EFFECTUEES A M12	177
TABEAU 24 : ÉVOLUTION, EN UN AN, DES MESURES VOLUMETRIQUES EFFECTUEES AU SEIN DE CHACUN DES GROUPES	178
TABEAU 25 : VARIATION, EN UN AN, DE L'ÉPAISSEUR CORTICALE MOYENNE DANS CHACUN DES GROUPES	180

Liste des abréviations

AAM : Modèles Actifs d'Apparences (*Active Appearance Models*)
ASM : Modèles Actifs de Forme (*Active Shape Models*)
BBSI : *Brain Boundary Shift Integral*
BET : *Brain Extraction Tool*
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
BI : Index de Barthel (*Barthel Index*)
BPF : Fraction de Parenchyme Cérébral (*Brain Parenchymal Fraction*)
CIS : Syndrome Clinique Isolé (*Clinical Isolated Syndrome*)
CRMBM : Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale
DTI : Imagerie du Tenseur de Diffusion (*Diffusion Tensor Imagery*)
EDSS : *Expanded Disability Status Scale*
ECR : Essai Contrôlé Randomisé
FA : Fraction d'Anisotropie
FAST : *FMRIB'S Automated Segmentation Tool*
FIRST : *FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool*
FLAIR : *Fluid Attenuated Inversion Recovery*
FSL : *FMRI Software Library*
GMF : Fraction de substance grise (*Grey Matter Fraction*)
ICBM : *International Consortium of Brain Mapping*
IRCCS : Istituto di Recovero e Cura a Carattere Scientifico
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle
Gd : Gadolinium
LCR : Liquide Céphalo Rachidien
LST : *Lesion Segmentation Tool*
MD : Diffusivité Moyenne (*Mean Diffusivity*)
MNI : *Montréal Neurological Institute*
MSFC : *Multiple Sclerosis Functional Composite*
NAA : N-acétyl aspartate
PASAT : Paced Auditory Serial Addition Task
PDM : Modèle de Distribution de Points (*Point Distribution Model*)
PE : Potentiel Évoqué
PF : Paramètre Fonctionnel

RMI : Index de Mobilité de Rivermead (*Rivermead Mobility Index*)

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

SB : Substance Blanche

SBAN : Substance Blanche d'Apparence Normale

SGAN : Substance Grise d'Apparence Normale

SEP : Sclérose En Plaques

SEP-PP : Sclérose En Plaques Primaire Progressive

SEP-RR : Sclérose En Plaques Récurrente-Rémittente

SEP-SP : Sclérose En Plaque Secondaire Progressive

SG : Substance Grise

SIENA : *Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy* (étude longitudinale)

SIENAX : *Structural Image Evaluation, using Normalisation, of Atrophy* (étude transversale)

SNC : Système Nerveux Central

SPM : *Statistical Parametric Mapping*

SRM : Spectrométrie par Résonance Magnétique

TBM : *Tensor-Based Morphometry*

TFCE : *Threshold-Free Cluster Enhancement*

TTA : Taux de Transfert d'Aimantation

T2-LL : Charge lésionnelle en pondération T2 (T2 Lesion Load)

T2-VL : Volume lésionnel en pondération T2

TW25 : *Timed 25-foot walk*

VBM : *Voxel-Based Morphometry*

WMF : Fraction de substance blanche (*White Matter Fraction*)

9HPT : *9-hole peg test*

Introduction générale

La Sclérose En Plaques (SEP) est définie comme une affection démyélinisante inflammatoire du Système Nerveux Central (SNC), qui touche le cerveau et la moelle épinière et est caractérisée par la survenue de lésions multifocales.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) s'est très vite imposée comme l'outil d'imagerie de référence concernant la prise en charge des patients atteints de SEP, tant pour le diagnostic que le suivi de l'évolution et l'évaluation de l'impact de nouvelles thérapeutiques. Néanmoins, les biomarqueurs issus de la neuro-imagerie initialement utilisés en IRM sont rapidement apparus insuffisants devant la diversité et l'hétérogénéité des mécanismes pathogènes retrouvés chez les patients. En effet, bien que la physiopathologie de la SEP résulte à la fois d'un processus inflammatoire et d'un processus neuro-dégénératif, ces biomarqueurs se focalisaient majoritairement sur l'évaluation de la composante inflammatoire (i.e. le volume lésionnel) de la maladie et très peu sur sa composante neuro-dégénérative (représentée habituellement par des mesures d'atrophie cérébrale). Pourtant, l'un des grands défis actuels consiste en l'élaboration d'un traitement capable de retarder, ou même de prévenir complètement la progression de la neuro-dégénérescence (responsable des déficits irréversibles). De plus, la corrélation entre l'apparition de nouvelles lésions au sein de la substance blanche et les scores cliniques reste faible. Ainsi, la recherche se concentre de plus en plus, ces dernières années, non seulement sur la substance blanche d'apparence normale mais aussi sur l'analyse de la pathologie dans la substance grise représentée par le cortex et les structures sous-corticales. Leur quantification volumétrique s'intègre dans l'étude de la composante neuro-dégénérative de la SEP, l'atrophie étant considérée comme représentant la conséquence finale de la destruction tissulaire.

La plupart des études ont porté sur l'atteinte des structures sous-corticales, dont le thalamus, mais uniquement en termes de modifications de volume global. En revanche, très peu d'études se sont attachées à mesurer les changements de forme du thalamus ce qui permettrait pourtant d'obtenir des informations complémentaires sur la localisation précise des modifications morphologiques. Ces précisions pourraient être d'autant plus pertinentes qu'elles sont mesurées au sein d'une structure centrale telle que le thalamus, considéré comme un carrefour d'intégration de l'information sur les plans moteur, sensitif, émotionnel et cognitif.

Enfin, malgré l'intérêt croissant porté au thalamus, il reste encore à déterminer si ce dernier est capable de représenter les effets d'un traitement ciblant le processus neuro-dégénératif. Lors de ces travaux de thèses, nous avons essayé de contribuer à répondre à ces différentes questions à l'aide d'analyses volumétriques et de mesures de changements de forme. Ces analyses ont été

menées sur plusieurs groupes de patients représentatifs de l'hétérogénéité de formes cliniques de la SEP.

Ce manuscrit est composé de deux parties distinctes.

Dans la première partie d'introduction au contexte scientifique, les deux premiers chapitres reprennent des notions concernant l'anatomie cérébrale, les éléments de neuro-pathologie de la SEP et la place de l'IRM dans le cadre de cette pathologie. Nous présentons ensuite la littérature concernant l'étude de l'atteinte thalamique dans la SEP. Enfin, les différentes méthodes utilisées pour évaluer les changements de volume et de forme sont passées en revue dans le dernier chapitre.

La deuxième partie est consacrée aux travaux réalisés au cours de cette thèse. On y retrouve trois chapitres :

- Dans le premier chapitre nous proposons de déterminer et comparer les changements de volume et de forme des structures sous-corticales chez des patients SEP en comparaison à des sujets contrôles. Ces comparaisons ont été effectuées à partir de deux populations distinctes. La première est composée de patients présentant des formes chroniques de la maladie ; la deuxième, quant à elle, de patients présentant des formes précoces ou un syndrome clinique isolé. L'objectif de cette comparaison est de mesurer l'importance de l'atteinte des différentes structures cérébrales chez ces patients.

- Les deuxième et troisième chapitres présentent les analyses transversales et longitudinales réalisées dans l'essai MS-SPI. Il s'agit d'une population constituée de patients atteints d'une forme progressive de SEP, primaire ou secondaire. Dans un premier temps nous nous sommes attachés à évaluer l'atteinte thalamique à l'aide de différents marqueurs tels que les changements de volume, de forme et de diffusivité moyenne en relation avec le volume lésionnel mesuré au niveau de la substance blanche pour chercher des particularités spécifiques à la progression. Enfin, dans un deuxième temps nous avons mesuré l'effet d'un traitement sur la volumétrie thalamique.

Contexte des travaux

Chapitre 1. L'Imagerie par Résonance Magnétique et la Sclérose En Plaques

1.1. La Sclérose En Plaques

La SEP est une affection neurologique inflammatoire et démyélinisante du SNC. Plus fréquente chez la femme que chez l'homme (3 femmes pour 1 homme), la SEP affecte principalement les sujets jeunes (entre 20 et 40 ans). L'apparition des premiers signes avant 10 ans ou après 50 ans est possible mais reste cependant exceptionnelle. Il s'agit de la pathologie chronique du SNC la plus invalidante du sujet jeune. Toutes les populations ne sont pas atteintes dans les mêmes proportions, notamment selon leur répartition géographique (1). Actuellement la sclérose en plaques touche environ 2,3 millions de personnes dans le monde, dont plus de 90000 en France (<https://www.arsep.org>).

1.1.1.Éléments de neuroanatomie

Cette partie a pour vocation de fournir quelques éléments en rapport avec la SEP nécessaires à la bonne compréhension du manuscrit.

1.1.1.1. Le tissu nerveux

Le tissu nerveux se compose de deux types de cellules : les neurones (ou cellules nerveuses) et les cellules gliales (cellules de soutien et d'enveloppement). L'espace persistant entre ces cellules est appelé matrice extracellulaire. Le rôle d'une cellule nerveuse est de permettre la réception ainsi que l'intégration et la transmission des informations.

Le neurone représente l'unité fonctionnelle du système nerveux. Il est constitué d'un corps cellulaire, des dendrites et d'un axone.

Parmi les cellules gliales nous retrouvons :

- les astrocytes : ils assurent la cohérence du SNC et contribuent à la nutrition des neurones, ces derniers n'ayant pas de contact direct avec les capillaires. Aussi, ils sont impliqués dans le maintien de la concentration ionique de par l'expression sur leurs membranes de différents transporteurs et canaux ioniques ;
- les épendymocytes : ils assurent le revêtement des cavités ventriculaires du SNC et jouent ainsi un rôle dans les échanges entre le SNC et le liquide céphalo rachidien (LCR) qui est contenu dans ces cavités ventriculaires ;

- les oligodendrocytes : ils permettent la réalisation d'échanges métaboliques avec les corps cellulaires des neurones, et sont responsables de l'élaboration de la myéline du SNC ;
- les cellules microgliales : Elles représentent les cellules immunocompétentes du SNC et sont ainsi spécialisées dans le nettoyage des tissus. En effet, elles peuvent s'activer et se transformer en macrophages lors de lésions du tissu nerveux.

1.1.1.2. Organisation anatomique

Le cerveau est constitué de deux hémisphères qui sont réunis par le cerveau moyen, appelé également diencephale, et le corps calleux. Chaque hémisphère est subdivisé par des scissures délimitant plusieurs lobes (**Figure 1**).

À leur tour, ces différents lobes sont creusés par des sillons qui forment des plis, les circonvolutions ou gyri. À l'intérieur du cerveau proprement dit, on constate la présence de cavités : les ventricules. Celles-ci sont remplies du LCR qui nourrit et protège le cerveau. On décrit quatre ventricules : deux ventricules cérébraux latéraux —un dans chaque hémisphère du cerveau—, un troisième ventricule correspondant au diencephale, et un quatrième situé entre le tronc cérébral et le cervelet. Enfin, l'encéphale est recouvert par les méninges, qui sont des membranes protectrices.

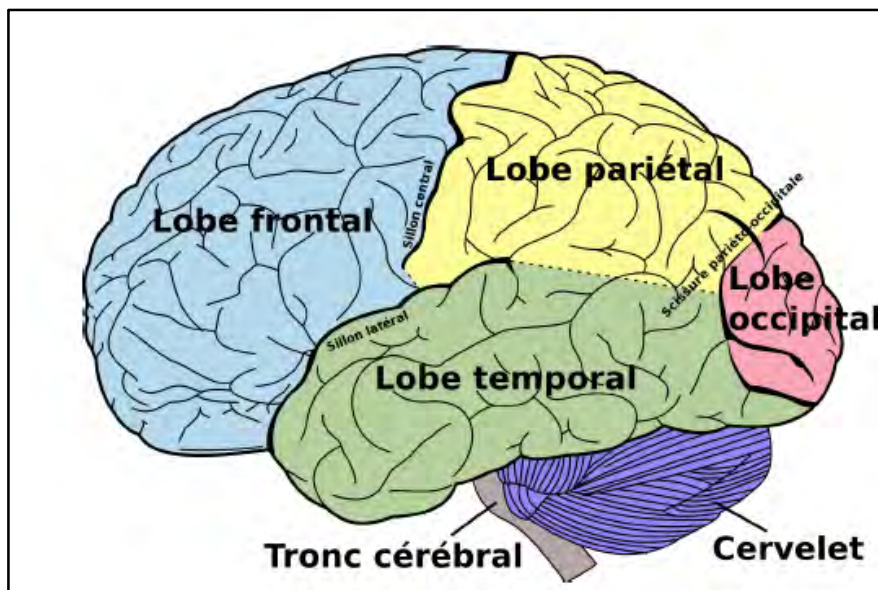


Figure 1 : Représentation des différents lobes du cerveau

Quel que soit le niveau, le SNC, constitué de l'encéphale et de la moelle épinière, est formé de deux parties différentes : la substance blanche (SB) et la substance grise (SG).

1.1.1.2.1. *Structure et organisation de la substance grise*

La SG correspond au corps cellulaire des neurones et aux cellules gliales. Elle permet la réception, l'élaboration et l'analyse des messages qui contribuent à déclencher une réponse. La SG se répartit en une couche superficielle épaisse recouvrant le cerveau, le cortex, et en noyaux profonds, les noyaux gris centraux (ou ganglions de la base).

1.1.1.2.1.1. *Le cortex cérébral*

Le cortex cérébral est constitué de l'ensemble des cellules de la SG situées en périphérie du cerveau. Certaines aires corticales possèdent une fonction sensitive ou sensorielle. Les neurones du cortex cérébral sont notamment destinés à la réception des stimulations périphériques. D'autre part, la SG est le point de départ de la motricité volontaire.

1.1.1.2.1.2. *Les noyaux gris centraux*

Les noyaux gris centraux (**Figure 2**) jouent un rôle important dans la motricité qualifiée d'extrapyramidale, c'est-à-dire qu'ils interviennent dans l'élaboration des mouvements volontaires. Encore appelés ganglions de la base, ils participent également à la transmission des informations sensorielles du reste du corps au cortex cérébral et à la régulation des fonctions autonomes (inconscientes) telles que la régulation de la température du corps, la fréquence cardiaque et la pression artérielle. Les noyaux gris principaux sont :

- le thalamus : il joue un rôle d'intégration, de réception et d'analyse des informations avant de les transmettre à la périphérie du cerveau ;
- le noyau caudé décrit une courbure en fer à cheval ouverte en avant et en bas, avec une tête, un corps et une queue prolongée par le noyau amygdalien ;
- le putamen, situé en avant et en bas du thalamus. Le putamen et le noyau caudé sont de même origine embryologique et constituent un ensemble fonctionnel appelé le striatum ;
- le pallidum, ou globus pallidus, qui forme avec le putamen le noyau lenticulaire.

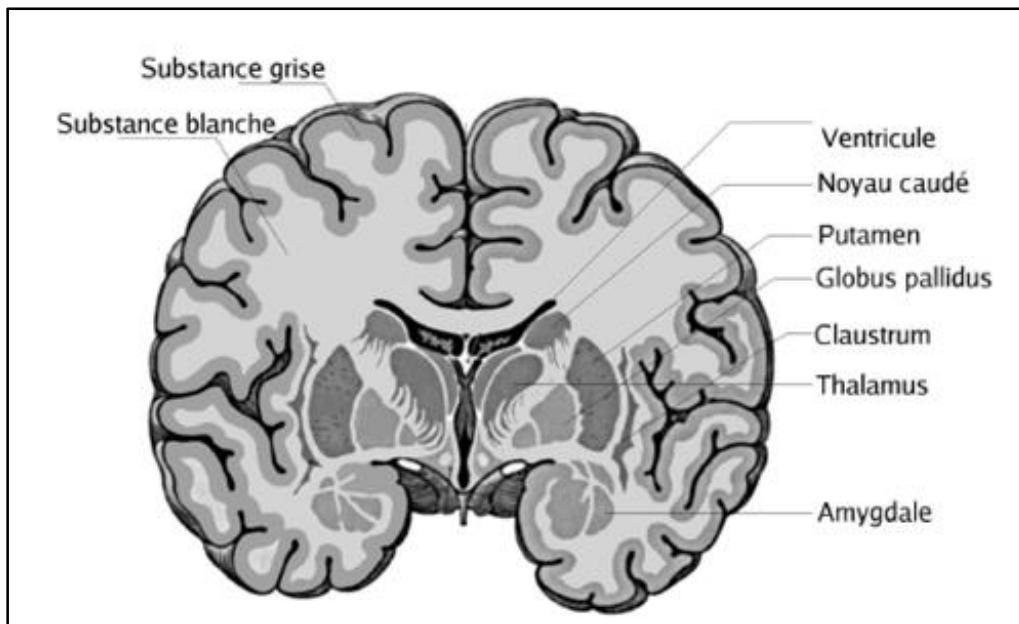


Figure 2 : Les noyaux gris centraux

1.1.1.2.2. *Structure et organisation de la substance blanche*

Le tissu neuronal qui est principalement formé d'axones est la substance blanche. Ces axones sont spécialisés dans la conduction du signal nerveux. Ils sont entourés d'une gaine de myéline qui est une substance constituée par une succession de manchons (ou internodes) et qui est formée de multiples couches de membranes gliales —les prolongements cytoplasmiques des oligodendrocytes— étroitement apposées. Les internodes sont séparés les uns des autres par de très courts espaces dépourvus de myéline : les nœuds de Ranvier. Cette myéline permet d'accélérer considérablement la vitesse de conduction du message nerveux du fait de son pouvoir isolant. En effet, la myéline du SNC contient 70% de lipides et 30% de protéines, cette richesse en graisse permet ainsi d'exclure l'eau et les ions qui y sont dissous. La conduction nerveuse le long de l'axone myélinisé s'effectue de façon saltatoire, d'un nœud de Ranvier à l'autre.

1.1.2.Éléments de neuropathologies

Les éléments neuropathologiques de la SEP, sont, pour la plupart, connus depuis les descriptions de Charcot de 1868 (2). Les données histologiques montrent que la SEP est une maladie complexe impliquant de nombreux phénomènes physiopathologiques comme l'inflammation, la rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE), les activités macrophagiques et microgliales, ou encore les désordres mitochondriaux induisant des perturbations énergétiques et de fonctionnalité des canaux ioniques.

La SEP tient son nom des plaques se formant lors de la destruction de la gaine de myéline, conséquence de l'ensemble de ces processus (**Figure 3**). L'aspect microscopique de ces plaques est variable, allant de la taille d'une tête d'épingle à de larges plaques occupant la quasi-totalité d'un hémisphère. Ces plaques, ou lésions, sont multifocales et diffuses au sein du SNC. Fréquemment, elles comportent une nécrose (dont la cavité nécrotique est emplie de LCR), un œdème, une zone inflammatoire et souvent une réaction gliale intense (i.e. une zone totalement démyélinisée).

Lorsque l'inflammation disparaît un mécanisme de réparation, appelé remyélinisation, permet, d'ordinaire, de remplacer la myéline lésée. Néanmoins, lors de formes évoluées ou d'atteintes inflammatoires importantes, les mécanismes de remyélinisation sont incomplets et insuffisants. Un durcissement des tissus, appelé « sclérose », est alors mis en évidence dans les régions atteintes. De plus, en raison des perturbations de l'influx nerveux causées par cette altération irréversible de la gaine de myéline, un processus neuro-dégénératif survient de manière diffus et chronique au sein du SNC. Ce dernier est responsable de la dégénérescence axonale, de la destruction tissulaire et de l'atrophie.

La relation physiopathologique précise entre ces processus inflammatoires et neuro-dégénératifs est complexe et reste cependant encore débattue.

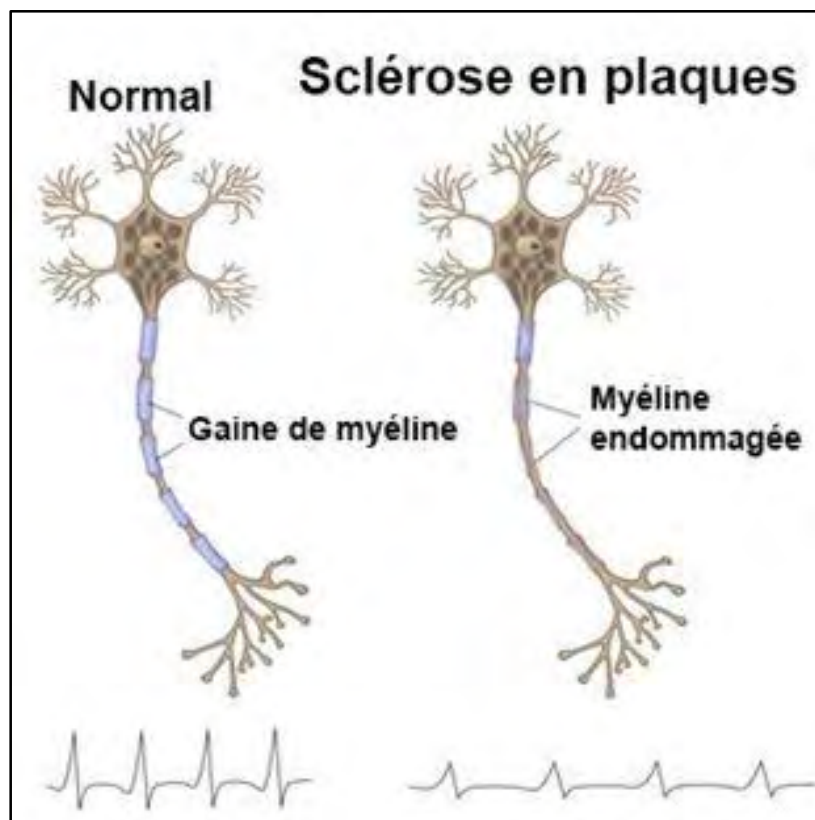


Figure 3 : Aspect de la gaine de myéline dans le cadre de la SEP (d'après <http://www.docteurclic.com/maladie/sclerose-en-plaque.aspx>)

1.1.3. Les modes évolutifs de la SEP

La SEP est une maladie imprévisible dont l'évolution, polymorphe, est le reflet de l'interaction entre les poussées et la progression du handicap ponctuant alors l'évolution clinique de la maladie. Les altérations évolutives du SNC induisent des déficits cliniques, aigus ou progressifs, liés à la topographie des lésions et impliquant l'ensemble des fonctions cérébrales et de la moelle épinière.

Une poussée est définie comme la survenue de nouveaux symptômes d'installation subaiguë, la réapparition d'anciens symptômes ou l'aggravation de symptômes préexistants, qui durent au moins 24 heures suivis souvent d'une phase de plateau, puis d'une récupération qui peut être complète ou non. Elle est le corollaire clinique du processus inflammatoire, est multifocale, aléatoire et récurrente. Deux poussées successives doivent être séparées d'au moins 30 jours pour être considérées comme distinctes. Une fatigue isolée ou des symptômes survenant dans un contexte fébrile ne sont pas considérés comme une poussée.

La progression correspond, quant à elle, à une aggravation continue des signes cliniques neurologiques du patient, indépendamment des poussées, sur une période d'au moins 6 mois voire 12 mois. Il s'agit d'une accumulation progressive du handicap. Son début est souvent difficile à préciser et repéré rétrospectivement. Une fois amorcée, la progression se poursuit inexorablement durant le reste de la maladie quoique, parfois, avec certaines fluctuations. Elle est donc une source majeure de handicap chez les patients atteints de SEP.

L'échelle majoritairement utilisée afin de mesurer la progression de la maladie est celle créée par Kurtzke en 1983 : l'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS) (3) (**Figure 4**). Cette échelle repose sur l'évaluation de huit paramètres fonctionnels (PF) dont quatre majeurs (fonction pyramidale, cérébelleuse, sensitive et fonction du tronc cérébral) et quatre mineurs (transit intestinal et fonction urinaire, fonction visuelle, fonction cérébrale et autres). Chaque PF présente des grades de sévérité croissante de 0 à 5 ou 6. On distingue alors vingt niveaux allant de 0 (aucun handicap et patient asymptomatique) à 10 (décès). Trois seuils sont clairement définis et repérables permettant alors de déterminer le stade de la maladie :

- un score de 4 sur l'échelle EDSS correspond à la survenue d'une limitation définitive du périmètre de marche, ce dernier restant supérieur à 500 mètres d'une traite sans aide ;
- un score EDSS de 6 correspond, quant à lui, à un périmètre de marche d'une traite de 100 mètres au maximum avec une aide unilatérale ;
- un score EDSS 7 correspond généralement au moment où le patient commence à utiliser un fauteuil roulant : il ne peut plus marcher plus de 10 mètres d'une traite et nécessite de se tenir aux murs ou aux meubles ou avec un soutien bilatéral.

Il est nécessaire de faire l'évaluation du score EDSS à distance d'une poussée et de le confirmer à 6 mois afin de pouvoir statuer sur le caractère irréversible du handicap. En effet, les poussées peuvent laisser ou non des symptômes neurologiques séquellaires, parfois définitifs. Il faut distinguer le handicap ponctuel, momentané, donc susceptible de s'aggraver temporairement à l'occasion des poussées, et le handicap irréversible séquellaire. Il n'est considéré comme irréversible que s'il est présent depuis au moins 6 mois, sans fluctuations liées à des poussées : après 6 mois, la probabilité de récupération est extrêmement faible.

Bien qu'étant la méthode de référence dans le domaine, cette échelle comporte cependant des limites. En effet, étant essentiellement fondée sur la capacité de déambulation des patients, elle s'avère peu sensible à l'atteintes des membres supérieurs, aux troubles visuels et encore moins à l'altération des fonctions cognitives. De plus, elle combine des symptômes neurologiques, dans ses scores les plus bas, et des niveaux de handicap locomoteurs dans ses scores les plus élevés, ce qui peut aboutir à des résultats difficilement conciliables pour décider du score final. Il en résulte une variabilité dans les résultats, parfois considérables selon les examinateurs face à un même malade, voire chez un même examinateur d'un examen à l'autre du même malade.

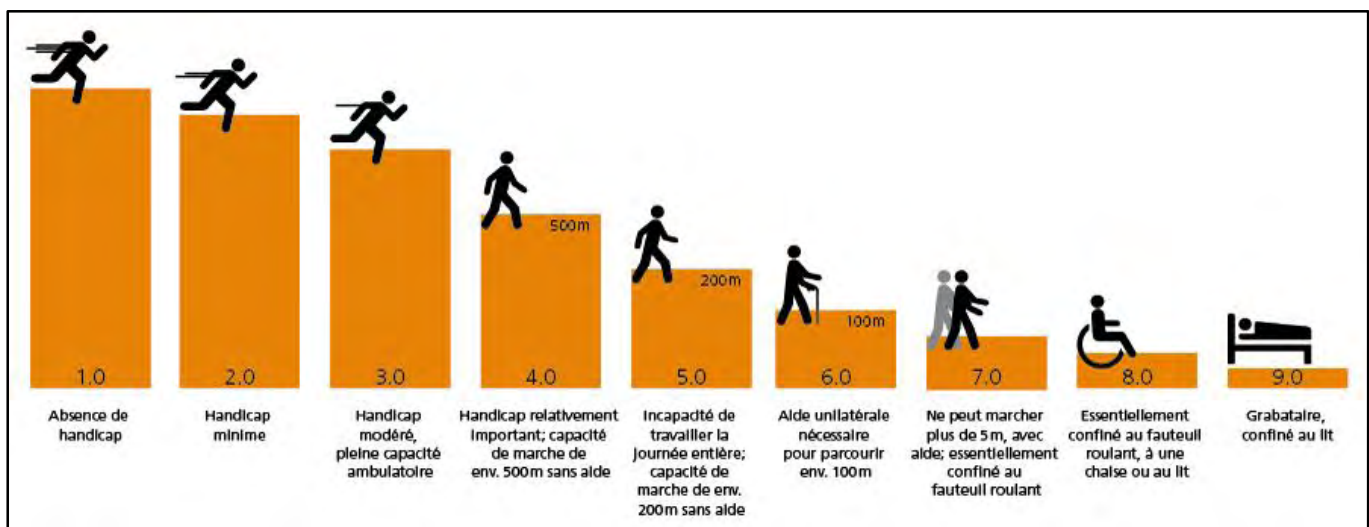


Figure 4 : Représentation de l'échelle EDSS par Kurtzke (d'après Kurtzke JF (3))

Trois phénotypes cliniques ont été définis par Lublin et Reingold en 1996 (4), en fonction de la combinaison du processus inflammatoire (i.e. des poussées) et du processus neuro-dégénératif (i.e. de la progression du handicap) (5) (

Figure 5).

- La forme rémittente-récurrente (SEP-RR) est composée exclusivement de poussées pouvant laisser, ou non, des séquelles. L'évolution par poussée(s) et rémission(s) représente 85 % des modes initiaux de la maladie.
- La forme secondairement progressive (SEP-SP) est l'évolution naturelle de la forme SEP-RR. Avec le temps, la phase de poussées exclusives est suivie d'une phase d'accumulation progressive du handicap (progression secondaire), à laquelle peuvent se surajouter des poussées. Au sein d'une population de malades SEP de type SEP-RR, on peut estimer que, chaque année, 2 à 3 % des patients passent de l'évolution par poussées et rémissions à la phase secondairement progressive. Selon les séries, la médiane de survenue de cette transition du stade SEP-RR au stade SEP-SP est estimée entre 15 et 20 ans après le début de la maladie (6).
- La forme primaire progressive (SEP-PP) concerne 15 % des patients. Ces derniers font leur entrée dans la maladie par une progression continue du handicap, avec ou sans poussées ajoutées (7).

Au cours de la phase progressive —qu'elle soit primaire ou secondaire— des poussées peuvent survenir chez environ 40 % des patients.

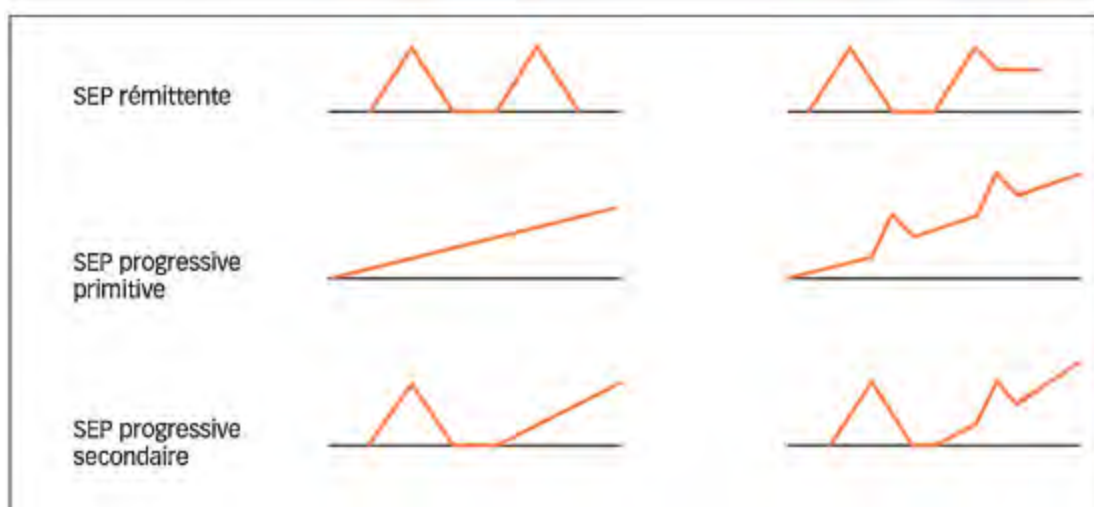


Figure 5 : Différentes formes d'évolution de la sclérose en plaques (d'après Créange A (8))

1.1.4.Diagnostic

Le diagnostic de la Sclérose en Plaques repose sur trois caractéristiques :

- l'inflammation au niveau du SNC ;
- la dissémination dans le temps des lésions, c'est-à-dire l'évolution de la maladie sous la forme de poussées et rémissions à intervalles variables ;
- la dissémination dans l'espace des lésions qui correspond à l'atteinte de plusieurs zones du SNC, de manière simultanée ou successivement (la symptomatologie ne peut être expliquée par une seule lésion focale).

Cette notion de dissémination dans le temps et l'espace peut faire défaut au début de la maladie et dans les formes progressives. Des examens complémentaires tels que l'imagerie par résonance magnétique, mais aussi par la mise en évidence d'anomalies de la conduction au niveau des grandes voies myélinisées (potentiels évoqués), et la confirmation de la nature inflammatoire du processus pathologique (examen du liquide céphalo-rachidien) sont alors indispensables au diagnostic de la SEP. Cependant, du fait de l'absence de spécificité à la SEP de ces éléments, il est essentiel d'éliminer d'autres affections (lupus, neurosarcoïdose, maladie de Behçet, etc) pouvant réaliser des tableaux voisins.

1.1.4.1. Examen clinique

En raison de la difficulté d'élaboration du diagnostic, et cela compte tenu du polymorphisme clinique de la maladie, une attention particulière est portée à l'examen clinique. Ce dernier a pour vocation de mettre en évidence certains signes évocateurs tels que les antécédents personnels et familiaux du patient, la nature des signes cliniques (fatigue, spasticité, troubles de la mémoire, douleurs musculaires, troubles oculaires, troubles moteur, ... (9)) et leur évolution dans le temps. Aucun symptôme, considéré isolément, n'est spécifique de la SEP. Aussi, deux points sont importants à souligner : l'âge de début des symptômes ainsi que le sexe du patient.

1.1.4.2. L'imagerie par résonance magnétique

La contribution de l'IRM encéphalique et médullaire au diagnostic de la SEP est très importante. Il s'agit de l'examen complémentaire de choix pour visualiser les lésions, et cela de façon très précoce, bien que celles-ci ne soient pas spécifiques de la SEP (10). Cet examen est effectué dès le premier événement clinique, sans attendre la survenue d'une seconde poussée, et cela afin de pouvoir affirmer la dissémination temporelle. De plus, toutes les lésions visualisées n'ont pas forcément une expression clinique, ce qui peut permettre, dans le cas de signe neurologique isolé,

d'obtenir le critère de dissémination spatiale. Plus de détails concernant la place de l'IRM dans le cadre de la SEP seront données dans la **Partie 1.2.**

1.1.4.3. Analyse biologique du liquide céphalo-rachidien

Il s'agit d'un examen pouvant aider au diagnostic lorsque l'IRM manque de spécificité (chez les sujets âgés), ou lorsque la présentation clinique de la maladie est atypique. Lors d'un mécanisme inflammatoire, le LCR, prélevé par ponction lombaire, montre le plus souvent un syndrome inflammatoire : on retrouvera ainsi une augmentation du nombre de lymphocytes et une augmentation des gammaglobulines. Le LCR est anormal dans 90 % des cas. La biologie n'apporte en revanche aucune notion de dissémination dans le temps et l'espace.

Cependant l'analyse du LCR peut se révéler normale. Cette analyse sert également à établir un diagnostic différentiel (lupus, neurosarcoïdose, etc).

1.1.4.4. Etude des potentiels évoqués (PE)

Ce test permet de simuler les voies nerveuses, à l'aide d'électrodes placées au niveau du crâne, du cou et des membres du patient. Il permet d'évaluer la vitesse d'acheminement des signaux nerveux au cerveau en réponse à un stimulus. Dans le cadre de la SEP, on observe un ralentissement de la vitesse de transmission ainsi qu'une diminution de l'intensité des signaux nerveux. Plusieurs zones de sensibilité peuvent être explorées : la sensibilité somesthésique au niveau des membres (PE somesthésiques), la vision (PE visuels), l'audition (PE auditifs) ainsi que la motricité (PE moteurs). En présence d'une pathologie monofocale, ils peuvent ainsi apporter la preuve du caractère multifocal du processus pathologique. Cependant, en dehors des potentiels évoqués visuels, la généralisation de l'IRM a réduit leur intérêt dans le diagnostic de la SEP.

1.1.5. Les traitements de la SEP

Aucun médicament n'enraye cette maladie chronique. Aujourd'hui les médicaments permettent globalement de freiner la maladie mais pas de la guérir. L'efficacité thérapeutique se juge sur la fréquence des poussées et sur l'évolution du handicap neurologique. La prise en charge thérapeutique médicamenteuse se limite à trois objectifs :

- le traitement des poussées dominé par les corticoïdes, utilisés de façon ponctuelle et permettant de combattre l'inflammation et de raccourcir la durée des poussées ;
- les traitements de fond, prescrit de façon continue et dont le but est de réduire et ralentir la fréquence des poussées sans modifier l'évolution, représentés par les immunomodulateurs et les immunosuppresseurs ;
- le traitement des symptômes.

Les nouveaux défis concernent les traitements ciblant la phase progressive de la SEP, sur laquelle les thérapies actuelles n'ont peu, voire pas d'impact, afin de favoriser la neuroprotection ou de limiter voire arrêter le processus de neuro-dégénérescence.

1.2. La place de l'IRM dans le cadre de la SEP

L'IRM s'est très rapidement imposée comme le moyen de référence pour permettre de mieux approcher cette affection, concernant à la fois les différents mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la maladie, le diagnostic (11)(12), le suivi des patients (13), mais aussi l'évaluation des nouvelles thérapeutiques (14). En effet, en ce qui concerne la SEP, l'IRM est très certainement l'examen complémentaire le plus fréquemment utilisé, donnant une indication sur la nature des tissus et faisant notamment apparaître les zones démyélinisées, évocatrices de la SEP (15).

1.2.1. L'IRM et le diagnostic de la SEP

1.2.1.1. Les marqueurs diagnostiques issus de l'IRM

1.2.1.1.1. Les lésions de SEP et l'IRM

Du fait des caractéristiques magnétiques des protons mesurées par la relaxation transversale (T2) et le temps de relaxation longitudinale (T1), il est possible d'observer plusieurs modifications histologiques résultant de l'évolution des plaques, allant de l'inflammation précoce à la démyélinisation et à la perte axonale. En effet, les temps T2 et T1 reflètent, respectivement, la mobilité des protons de manière indirecte et l'environnement moléculaire des protons. Ainsi, au sein des lésions de démyélinisation, on observe un allongement du T2, lié à une plus grande mobilité des protons et/ou à l'augmentation du contenu en eau libre des tissus lésés.

Ces lésions, sur les images IRM, apparaissent disséminées aléatoirement dans l'ensemble du SNC avec cependant une prédilection pour les régions péri-ventriculaires, le corps calleux, le tronc cérébral, les fibres en U, les nerfs optiques et la moelle cervicale. Elles peuvent également être présentes dans la substance grise et dans les régions cortico-sous-corticales, bien que plus difficilement mises en évidence en IRM à l'aide de séquences dites conventionnelles.

Différents types de séquences IRM sont utilisés afin d'apprécier ces lésions spécifiques à la SEP et leur évolution.

Les anomalies détectées en séquences T2 et FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) correspondent le plus souvent à des lésions cicatricielles non récentes et non actives (c'est-à-dire non-inflammatoires) et sont visibles sous la forme d'hyper-intensités du signal (**Figure 6**). Mais les lésions

récentes (actives) sont aussi détectées par ces séquences puisqu'un signal hyper-intense peut refléter une augmentation du contenu en eau et/ou de la mobilité des protons au sein du tissu lésé. Les séquences FLAIR vont être utilisées, quant à elles, pour détecter avec plus de sensibilité les plaques de démyélinisation péri-ventriculaires et juxta-corticales. En effet, ce type de séquence permet d'obtenir des images pondérées en T2 tout en supprimant la contribution du signal hyper-intense du LCR. Celui-ci apparaît alors en hypo-signal et il devient plus facile de le discerner des plaques de démyélinisation péri-ventriculaires et juxta-corticales ces dernières étant visualisées sous la forme d'hyper-signaux (Figure 7).

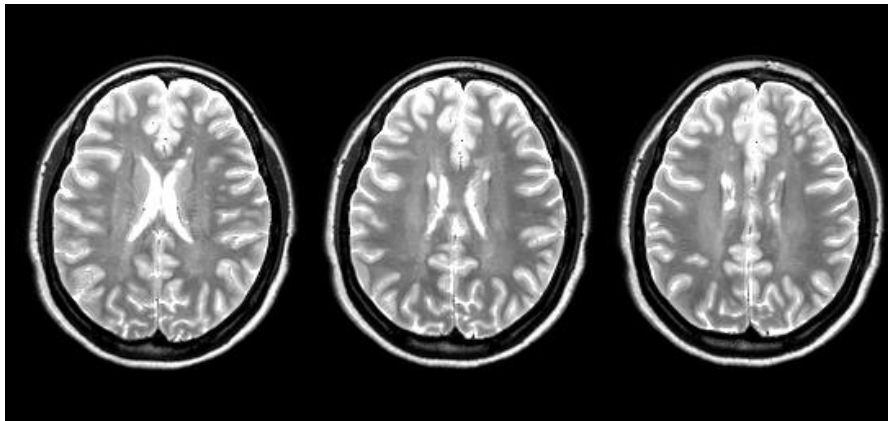


Figure 6 : Aspect des lésions en pondération T2 : Hyper-signaux (image issue d'acquisitions effectuées au sein du plateau IRM de l'INSERM U825)

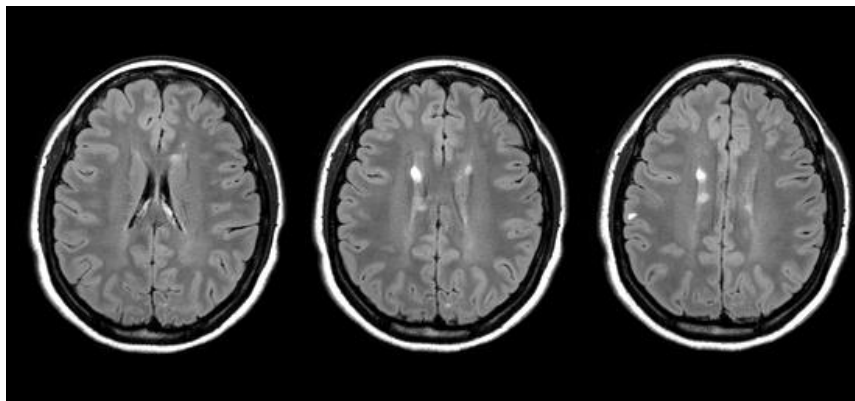


Figure 7 : Aspect des lésions en pondération FLAIR : Hyper-signaux (image issue d'acquisitions effectuées au sein du plateau IRM de l'INSERM U825)

Les lésions individualisées en séquence T1 avant injection de produit de contraste correspondent à des lésions anciennes et chroniques (Figure 8). Les hyper-intensités observées sur les séquences pondérées en T2 ou en FLAIR apparaissent sur les images pondérées T1, iso- ou hypo-intenses et cela en fonction de l'importance de la composante œdémateuse et du degré de perte tissulaire locale (en dehors de l'œdème). Ce type de séquence permet également d'évaluer l'ampleur des processus de réparation tissulaire via l'étude de la persistance ou de l'atténuation de ces hypo-intensités en T1

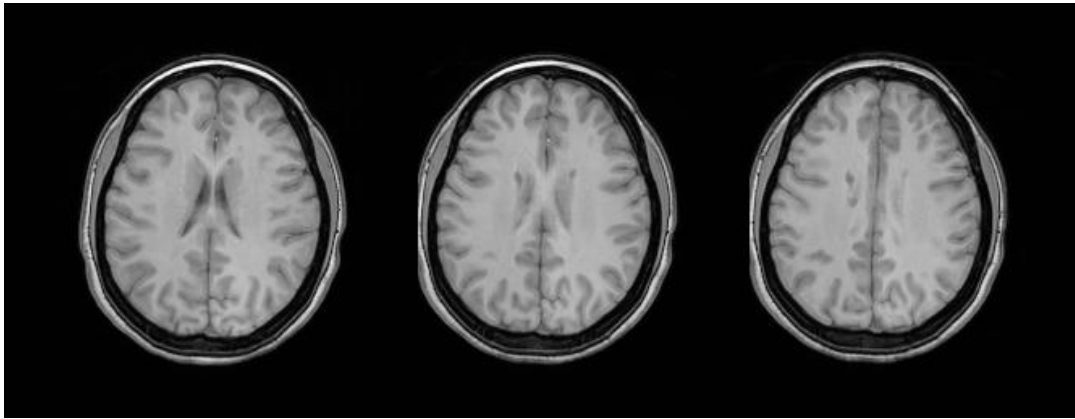


Figure 8 : Aspect des lésions en pondération T1 sans injection de produit de contraste : Iso- ou Hypo-sigaux (image issue d'acquisitions effectuées au sein du plateau IRM de l'INSERM U825)

L'utilisation d'un produit de contraste paramagnétique comme les chélates de gadolinium (Gd), injecté par voie veineuse, permet d'obtenir une information sur le caractère récent (actif) ou chronique de la lésion et ainsi de statuer sur le caractère évolutif de la maladie (activité inflammatoire IRM). On parle de lésion active lorsque cette dernière est rehaussée à l'injection de Gd. Une telle lésion est caractérisée par une rupture de la BHE (liée à une inflammation péri-vasculaire aiguë), cette rupture entraînant alors une prise de contraste (signal hyper-intense) sur les séquences pondérées en T1 acquises après injection de Gd (Figure 9).

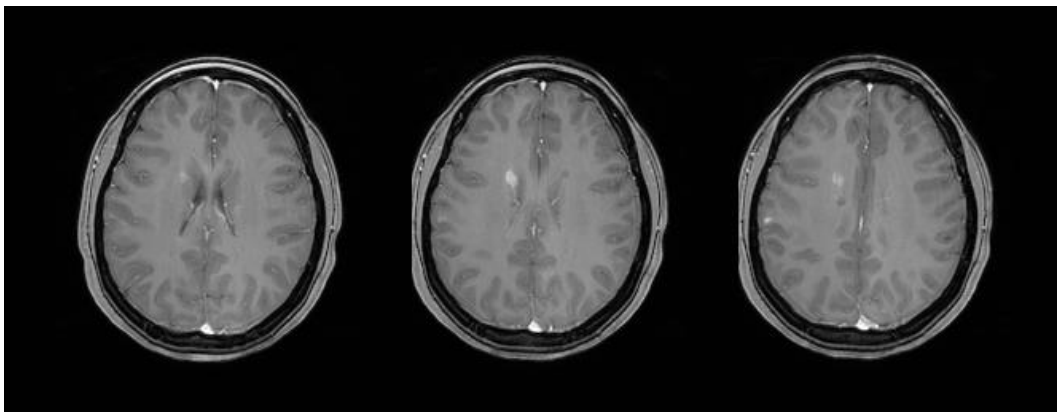


Figure 9 : Aspect des lésions en pondération T1 après injection de produit de contraste : Hyper-sigaux (image issue d'acquisitions effectuées au sein du plateau IRM de l'INSERM U825)

Dans la grande majorité des cas, les lésions prenant le contraste apparaissent hypo-intenses sur les images pondérées T1 avant l'injection de Gd. La prise de contraste s'atténue et disparaît habituellement en 4 à 6 semaines, traduisant le passage d'une lésion active à une lésion cicatricielle.

1.2.1.1.2. *Les lésions de SEP en tant que marqueur diagnostique de la SEP*

L'étude de la localisation et du nombre de lésions constituent des marqueurs essentiels lors du diagnostic de la SEP. Les critères diagnostiques, reposant sur l'interprétation d'images issues d'acquisition IRM, ont été mis en place depuis 1997 par Barkhof *et al.* (16) puis ont été révisés plusieurs fois.

Cependant, la présence de lésions isolées visualisées sur les différentes séquences IRM n'a aucune valeur diagnostique. Elle n'est pas spécifique de la SEP. En effet, elle possède une valeur prédictive positive mais il existe certains cas où les images contiennent des zones lésionnelles d'apparence identique aux lésions de sclérose en plaques (17), mais sont en réalité de nature différente.

Deux notions sont indispensables pour le diagnostic de la SEP : la dissémination dans l'espace et la dissémination dans le temps (**Tableau 1**).

En effet, une des caractéristiques principales de la SEP est représentée par le caractère dynamique de l'atteinte du SNC. Tout se passe comme si l'inflammation qui touche le SNC n'était pas contrôlée par le système immunitaire et était responsable d'une agression permanente, imprévisible et matérialisée par l'apparition de multiples lésions inflammatoires touchant la myéline. L'IRM va donc permettre de visualiser ces lésions de façon non traumatique et, en répétant cet examen, de confirmer le caractère dynamique de celles-ci. Dans les suites d'un premier événement démyélinisant inflammatoire, la dissémination temporelle est sous-tendue par l'apparition, sur les examens de suivi réalisés après la première IRM, d'une ou plusieurs nouvelles lésions sur les séquences pondérées en T2 et/ou d'une ou plusieurs nouvelles prises de contraste sur les séquences pondérées en T1 après injection de gadolinium.

De plus, l'IRM apparait beaucoup plus sensible pour évaluer le caractère dynamique de l'inflammation que les données issues du suivi clinique des patients. En effet, l'activité lésionnelle radiologique (apparition de nouvelles lésions détectées à l'IRM) est très largement supérieure à l'activité clinique (apparition d'une nouvelle poussée) (13).

Concernant la dissémination spatiale, cette dernière est validée à l'aide d'acquisitions IRM par la présence d'hyper-intensités multifocales —sur les séquences pondérées en densité de protons, en T2 ou en FLAIR— au niveau encéphalique (régions péri-ventriculaires, régions sous-corticales et régions sous-tentorielles) et/ou médullaire.

DISSEMINATION DANS L'ESPACE	DISSEMINATION DANS LE TEMPS
<p>Critères de McDonald (2001) (18)</p> <p>≥ 3 des critères suivants (critères de Barkhof) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 9 lésions T2 ou 1 lésion Gd+ - ≥ 3 lésions péri-ventriculaires - ≥ 1 lésion juxta-corticale - ≥ 1 lésion de la fosse postérieure <p>1 lésion médullaire remplace 1 lésion encéphalique</p>	<p>1 lésion Gd+ ≥ 3 mois après l'épisode inaugural</p> <p>1 nouvelle lésion T2 ≥ 3 mois après l'épisode inaugural</p>
<p>Critères de McDonald révisés (2005) (19)</p> <p>≥ 3 des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 9 lésions T2 ou 1 lésion péri-ventriculaire - ≥ 3 lésions péri-ventriculaires - ≥ 1 lésion juxta-corticale - ≥ 1 lésion de la fosse postérieure ou médullaire <p>1 lésion médullaire remplace 1 lésion de la fosse postérieure ;</p> <p>Chaque lésion médullaire peut être incluse dans le nombre total de lésions.</p>	<p>1 lésion Gd + ≥ 3 mois après l'épisode inaugural ;</p> <p>1 nouvelle lésion T2 ≥ 30 jours après l'épisode inaugural.</p>
<p>Critères de Swanton (2006, 2007) (20)(21)</p> <p>Critères de McDonald révisés 2010 (22)</p> <p>≥ 1 lésion ayant au moins 2 des caractéristiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Péri-ventriculaire - Juxta-corticale, fosse postérieure - Moelle épinière <p>En dehors des lésions symptomatiques concernant le tronc cérébral et la moelle épinière.</p>	<p>1 nouvelle lésion T2 sur l'IRM de contrôle (quel que soit le délai par rapport à l'IRM de référence).</p> <p>1 lésion Gd +</p>

Tableau 1 : Évolution des critères diagnostiques de la SEP d'après Moreau T. (23)

1.2.2.L'IRM, le suivi et le pronostic de la maladie

L'IRM conventionnelle se révèle néanmoins peu informative pour l'établissement du pronostic du patient. Ainsi de nombreuses nouvelles techniques dites « non conventionnelles » se sont développées.

1.2.2.1. Le paradoxe clinico-radiologique

La sensibilité importante de l'IRM pour détecter des lésions responsables des symptômes rencontrés dans la maladie pouvait laisser espérer des corrélations entre les données issues de l'IRM et les marqueurs d'évolution clinique de la maladie. Malheureusement, les techniques d'IRM conventionnelles utilisées de façon routinière ont montré leurs limites, voire leurs insuffisances, pour approcher de façon précise les liens existants entre anomalies IRM identifiées et les marqueurs cliniques, notamment pronostiques. On parle de «paradoxe clinico-radiologique» (24).

Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer le caractère décevant des corrélations entre la clinique et les données de l'IRM conventionnelle.

Certaines lésions ne touchent que des zones cérébrales non fonctionnelles et ainsi restent silencieuses d'un point de vue clinique. De ce fait, l'activité inflammatoire retrouvée à l'IRM (c'est-à-dire les nouvelles lésions détectées) et la rapidité d'apparition des lésions (caractère dynamique) restent largement supérieurs aux critères d'évolution de la maladie (poussées évolutives). Aussi, l'aggravation progressive du handicap peut être, au moins en partie, indépendante des lésions macroscopiques visibles sur les séquences conventionnelles IRM et être directement liée à l'atteinte de la SB et de la SG qui n'est pas (ou partiellement) accessible aux techniques IRM conventionnelles. Enfin, les séquences conventionnelles permettent essentiellement d'évaluer, soit le caractère inflammatoire focal de l'affection, soit la destruction tissulaire globale. Ces séquences ne reflètent alors que de manière insuffisante les différents processus physiopathologiques mis en jeu dans la maladie.

1.2.2.2. De nouvelles mesures grâce à l'IRM non conventionnelle

Dans ces conditions, un des défis actuels a consisté à développer des techniques d'IRM permettant d'observer et de quantifier les différentes atteintes tissulaires, qu'elles soient focales ou diffuses, au sein de la substance blanche et de la substance grise, pour ensuite mieux comprendre et contrôler leur évolution tout au long de la maladie.

Depuis plusieurs années, de nouvelles techniques IRM basées sur la pondération du signal, soit par le mouvement des molécules d'eau (imagerie de diffusion), soit par l'organisation architecturale moléculaire (imagerie de transfert d'aimantation), soit enfin par les modifications biochimiques (imagerie spectroscopique) (26) ont permis de mieux appréhender aux niveaux structural et

métabolique les différents types d'atteintes tissulaires, à la fois globales et focales. Ces techniques permettent en particulier d'approcher l'atteinte de la substance blanche et de la substance grise d'apparence normale (respectivement SGAN et SBAN), c'est-à-dire indemne de lésions macroscopiquement visibles en IRM conventionnelle. Cette approche est importante afin de permettre une meilleure connaissance *in vivo* des mécanismes physiopathologiques impliqués. Cela est d'autant plus vrai au stade précoce de la maladie, stade où les données histologiques font défaut.

1.2.2.2.1. *L'IRM de diffusion*

Le phénomène de diffusion explore les mouvements des molécules d'eau. En effet, ce phénomène résulte de la mobilité aléatoire (mouvement brownien) de ces molécules. Ainsi, la diffusion est élevée dans le LCR du fait d'une mobilité non restreinte par les tissus, et au contraire elle est moindre au sein des faisceaux myélinisés de SB par exemple. Afin d'obtenir une pondération des images en diffusion on applique des gradients bipolaires de champ magnétique. La pondération peut être modulée. Le degré de mobilité des molécules d'eau est exprimé par le coefficient apparent de diffusion. Au sein du tissu cérébral, la diffusion ne se fait pas uniformément dans toutes les directions de l'espace et il est possible de définir la directionnalité de cette diffusion en multipliant les directions de sensibilisation du signal à la diffusion. La modélisation mathématique de la diffusion des molécules d'eau par un tenseur (imagerie tensorielle de diffusion) permet de déterminer la direction prépondérante de diffusion moyennée à l'échelle du voxel. On peut ainsi visualiser préférentiellement les structures qui, comme les fibres nerveuses et les faisceaux de substance blanche, sont caractérisées par une orientation commune. À partir de ces paramètres quantitatifs issus des acquisitions IRM pondérées en diffusion, l'application d'algorithmes mathématiques permet de calculer la cohérence directionnelle de la diffusion des molécules d'eau appartenant à des voxels voisins et ainsi de visualiser artificiellement le trajet des fibres de substance blanche. C'est le principe de la tractographie.

Dans la SEP, des anomalies diffuses représentées par une diminution de la fraction d'anisotropie et une augmentation du coefficient de diffusion ont été rapportées, en faveur d'une atteinte tissulaire diffuse rencontrée dès le stade le plus précoce de la maladie. Cette atteinte diffuse a aussi pu être approchée par l'étude des faisceaux de substance blanche par tractographie.

1.2.2.2.2. *La spectroscopie de résonance magnétique*

La spectroscopie de résonance magnétique (SRM) est une technique d'analyse performante et non invasive pour l'exploration métabolique du cerveau. La SRM *in vivo* permet de quantifier les signaux de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) de différents métabolites cérébraux et médullaires possédant des noyaux de même type (tel que le proton) et de fréquence de résonance différente en fonction de leur environnement chimique. Parmi les techniques quantitatives, cette dernière semble être la méthode la plus directe permettant de mesurer les atteintes tissulaires.

Ainsi, les principaux métabolites détectés en SRM protonique cérébrale à temps d'écho long (TE = 135-270 ms) sont le N-acétylaspartate (NAA) observé à 2 ppm, reflet de la fonction et de la densité neuronale, la créatine/phosphocréatine (Cr) observée à 3 ppm, reflet de la cellularité et des réserves énergétiques, et les dérivés de la choline (Cho) observés à 3,2 ppm, marqueurs entre autres des membranes et de l'inflammation. Aux temps d'échos courts (< 40 ms), d'autres métabolites peuvent être observés, comme le myo-inositol (mIno) à 3,54 ppm, reflet de l'activité gliale et microgliale, le massif de glutamate/glutamine observé entre 2,1-2,3 ppm, marqueur de l'excitotoxicité, et les macromolécules observées entre 1,1-1,4 ppm, qui reflètent notamment les produits de dégradation membranaire.

Des anomalies métaboliques localisées (notamment dans les lésions) et diffuses ont été mises en évidence dans la SEP et sont principalement représentées par une augmentation de la choline et une diminution du NAA. Ces perturbations sont constatées dès le stade précoce de la maladie et dans la SBAN et la SGAN.

1.2.2.2.3. IRM fonctionnelle

L'IRM fonctionnelle (IRMf) est basée sur la détection des variations temporelles de susceptibilité magnétique induite par les variations locales d'oxygénation du sang au cours de la réponse neurovasculaire. Elle permet de déterminer les régions cérébrales impliquées dans la réalisation d'une tâche (motrice, visuelle, cognitive, etc.) adaptée aux contraintes techniques imposées par le confinement dans la machine. Les phénomènes observés en IRMf sont liés aux variations locales de volume et de flux sanguins provoquées par l'activation neuronale. Une augmentation de signal de 4 à 6 % est observable sur des séquences sensibles aux différences de susceptibilité magnétique (séquence pondérée en T2) pour un champ magnétique principal de 1,5T.

Les méthodes d'IRMf utilisées sont classiquement effectuées en mode bloqué, reposant sur la comparaison d'images moyennes obtenues lors de périodes successives pendant laquelle le sujet est alternativement passif et stimulé. La détermination de la carte d'activation cérébrale pendant la tâche étudiée correspond à la localisation des différentes régions impliquées dans la réalisation de la tâche.

Dans la SEP, des processus de réorganisation fonctionnelle ont été mis en évidence par l'étude d'Audoin *et al.* en 2006 (27), dès le stade le plus précoce de la maladie. Ces processus compensatoires permettraient de limiter l'expression clinique de certains symptômes liés à la maladie (troubles moteurs, visuels, cognitifs).

1.2.2.2.4. IRM de transfert d'aimantation

Le signal IRM provient principalement des protons de l'eau dont les mouvements sont peu ou pas restreints (pool libre). Bien que le signal des protons liés (protons des macromolécules de myéline

et autres molécules membranaires) ne soit pas directement observable, il influence le signal IRM par le biais d'échanges chimiques et physiques entre protons liés et protons libres du voisinage.

La technique de transfert d'aimantation est basée sur la quantification indirecte de ces interactions. L'application d'une impulsion de radiofréquence sélective sature le signal des protons liés et va provoquer une variation de l'aimantation des protons libres, se traduisant par une baisse relative du signal IRM. Cette baisse relative du signal, quantifiée par le taux de transfert d'aimantation (TTA ou MTR pour Magnetization Transfert Ratio en anglais), dépend du nombre de sites d'échange, et donc du degré de structuration du tissu. Plus le tissu est structuré, plus ces échanges sont importants. Cependant, pour que les résultats quantitatifs soient fiables, une procédure d'acquisition standardisée doit être appliquée. Les valeurs cérébrales de TTA sont fréquemment considérées comme étant un marqueur du contenu cérébral en myéline. Des augmentations ou diminutions significatives du transfert d'aimantation au cours du temps peut donc être utilisé pour mesurer les processus de remyélinisation et démyélinisation respectivement (28)(29). Chez des patients sclérose en plaques, une diminution du TTA reflète l'existence d'œdème ou d'inflammation (diminution relative de la proportion d'eau liée) ainsi qu'une démyélinisation (30) et une perte axonale (31). Ces processus pathologiques peuvent être réversibles.

Des diminutions de valeur du TTA ont été retrouvées pour tous les sous-types de scléroses en plaques en comparaison aux valeurs retrouvées chez des sujets contrôles (32). Cependant Di Perri *et al.* ne retrouve aucune différence significative de ce paramètre entre des sujets SEP-PP et SEP-RR (33).

1.2.3.Evaluation et suivi de la SEP à partir de l'IRM

1.2.3.1. Les biomarqueurs

Comme nous l'avons vu précédemment, chaque patient présente un phénotype de la maladie qui lui est propre. Cette variabilité des phénotypes d'expression de la maladie résulte de la combinaison, à des degrés divers, de mécanismes d'inflammation-démyélinisation, de neuro-dégénérescence due à l'atteinte axonale, de gliose et de réparation par remyélinisation. L'identification de ces facteurs idiosyncratiques, ainsi que la distinction de biomarqueurs fiables concernant chacun des facteurs pathogènes de la sclérose en plaques sont des étapes primordiales.

Un biomarqueur est une « caractéristique qui est mesurée et évaluée objectivement en tant qu'indicateur de processus biologiques normaux, de processus pathogènes ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique » (34). Actuellement, les biomarqueurs utilisés

ne reflètent pas entièrement la diversité des mécanismes physiopathologiques retrouvés chez les patients atteints de la SEP.

Katsavos et Anagnostouli ont défini dans leur étude différents critères auxquels doit répondre un biomarqueur de la SEP (35) :

- (i) Le rationnel biologique : un degré de corrélation entre le biomarqueur et un mécanisme pathologique identifié ;
- (ii) Le rationnel clinique : une précision pour représenter un statut clinique ;
- (iii) La prédictibilité d'initiation, de réactivation ou progression de la maladie ou de la différenciation de la SEP avec une autre maladie démyélinisante (la NeuroMyélite Optique —NMO— par exemple) ;
- (iv) La sensibilité et la spécificité : taux de faux négatifs ou faux positifs à représenter un événement ;
- (v) La reproductibilité des résultats ;
- (vi) L'applicabilité de la méthode utilisée pour la mesure ;
- (vii) La corrélation avec la réponse thérapeutique, reflétant la réponse positive ou négative du traitement ;
- (viii) La corrélation avec le pronostic et les handicaps des patients mesurés objectivement à l'aide d'outils tels que l'échelle EDSS.

De plus, les auteurs ont regroupé les biomarqueurs selon leur implication physiopathologique dans la SEP. Ils différencient alors les biomarqueurs issus de techniques génomiques et immunogénomiques, de ceux mesurés au sein des fluides corporels et de ceux fournis par des techniques d'imagerie.

1.2.3.2. Les biomarqueurs de la SEP en IRM conventionnelle

Plusieurs marqueurs obtenus à partir de l'acquisition de séquences d'IRM dites conventionnelles sont ainsi utilisés dans le suivi de la SEP en tant que corollaires cliniques des deux principaux processus retrouvés dans la SEP : l'inflammation et la neuro-dégénérescence (36). Afin de caractériser ces processus, différents paramètres IRM sont largement utilisés actuellement parmi lesquels (37) :

- la charge lésionnelle en pondération T2,
- la charge lésionnelle en pondération T1 avant injection de Gd,
- l'activité inflammatoire mesurée sur les images pondérées T1 après injection de Gd,
- l'atrophie cérébrale.

1.2.3.2.1. Mesures IRM de l'inflammation

Comme nous l'avons vu dans la **Partie 1.2.1.1.1.**, les mesures IRM de l'inflammation (lésions actives) correspondent, sur des images pondérées T2, au nombre de lésions nouvellement apparues

ou à celles dont le volume a augmenté ; et, sur des images pondérées T1, aux lésions au contraste rehaussé suite à l'injection de gadolinium.

Des études ont été menées afin de valider l'utilisation de ces mesures en tant que biomarqueurs de l'effet d'un traitement sur les poussées et la progression du handicap (38)(39)(40). Sormani *et al.* ont ainsi constaté, lors de deux méta-analyses portant sur l'effet d'un traitement chez des patients SEP-RR, qu'environ 80 % de la variance de l'effet du traitement sur les poussées est expliqué par la variance de l'effet de la charge de lésions actives (41)(42). Ils montrent également qu'au cours des phases II et III des essais concernant les mêmes traitements, la mesure de la charge lésionnelle, pendant une période allant de 6 à 9 mois, permet de prédire la survenue de poussées sur une période de 12 à 24 mois. Cependant, la validation de leur utilité est spécifique au traitement étudié puisque dans le cas du fingolimod, l'effet du traitement sur les poussées est 67 % plus élevé que l'effet mesuré à partir des lésions identifiées à l'IRM (42). Aussi, bien que l'utilité de ces données dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité de traitement immunomodulateur est actuellement reconnue chez les patients atteints de SEP-RR, leur efficacité concernant l'évaluation thérapeutique dans le cadre de traitements neuroprotecteurs reste cependant limitée, spécialement dans la phase progressive de la maladie (43). Enfin, une limite supplémentaire à ce type de mesure est la faiblesse de la corrélation mesurée entre l'état clinique et la charge lésionnelle T2 (T2-LL). Une des explications est l'absence de spécificité de ce paramètre. De même, les lésions se rehaussant lors de l'injection de produit de contraste apparaissent plus majoritairement lors des phases de poussées que lors des phases de rémission et peuvent rester asymptomatiques si elles n'affectent pas une région cliniquement significative telle que le nerf optique (44). Enfin, Molyneux *et al.* ont constaté que la mesure seule de la T2-LL, bien que cette dernière fut significativement corrélée à l'évolution du score EDDS ($r = 0.18$, $p < 0.0001$) et au taux de poussées ($r = 0.24$, $p < 0.0001$), ne peut suffire en tant qu'unique variable explicative primaire afin d'évaluer l'efficacité thérapeutique dans la phase progressive de la maladie (45).

Actuellement, ces paramètres sont utilisés, au cours d'essais cliniques de phase II, en tant que paramètre d'évaluation principal alors qu'ils sont utilisés, lors des essais de phase III, en tant que critère d'évaluation secondaire seulement du fait de l'incertitude concernant leur capacité à prédire l'évolution clinique de la maladie (46).

1.2.3.2.2. Mesures IRM de la neuro-dégénérescence

Les marqueurs IRM de la neuro-dégénérescence correspondent au suivi de la transformation des lésions actives en lésions hypo-intenses en pondération T1 et à la quantification de l'atrophie cérébrale (47). On retrouve cependant peu d'essais dans la littérature ayant mesuré la transformation des lésions actives en lésions hypo-intenses (48)(49)(50)(51). De plus, il semblerait que la capacité des

traitements à modifier l'évolution des lésions actives en lésions hypo-intenses chez des patients présentant une forme rémittente de la SEP dépend du traitement utilisé.

Parmi les mesures issues de l'IRM caractérisant le processus de neuro-dégénérescence, l'évaluation de la perte tissulaire (atrophie) est la plus couramment utilisée lors des essais thérapeutiques (36). Les axones représentant environ 45 % de volume de la substance blanche (52), la mesure de l'atrophie cérébrale au niveau de la substance blanche est considérée comme représentant la perte axonale. De même, les corps cellulaires neuronaux et les axones composant majoritairement la substance grise, une atrophie mesurée à ce niveau refléterait également une perte tissulaire par perte neuronale et axonale. L'utilisation de l'atrophie cérébrale afin d'évaluer l'effet d'un traitement ainsi que ses limites seront développées dans la **Partie 3.3.**

1.2.3.3. Les biomarqueurs de la SEP en IRM non conventionnelle

L'amélioration de l'état clinique d'un patient devrait entraîner une évolution dans le même sens des marqueurs IRM. Cependant, comme nous l'avons vu dans la **Partie 1.2.2.1.**, la corrélation entre l'état clinique et les anomalies identifiées à l'aide de séquences IRM conventionnelles apparaît très faible. Il est donc probable que ces paramètres ne reflètent qu'une faible partie de l'hétérogénéité des processus physiopathologiques rencontrés aux différents stades de la maladie sans prendre en compte la neuro-dégénérescence et la neuro-protection. Ceci a poussé au développement de nouvelles techniques permettant d'observer et de quantifier les différentes atteintes focales ou diffuses et non visibles par les méthodes conventionnelles, qu'elles soient au sein de la SB ou de la SG.

Ces différentes techniques ont été développées dans la **Partie 1.2.2.2.** et ont montré leur sensibilité et leur spécificité dans l'évaluation des différents processus physiopathologiques impliqués dans le cadre de la SEP. Bien que largement utilisés en recherche afin de mieux comprendre et caractériser ces processus, il n'existe actuellement à notre connaissance, aucune étude menée afin d'évaluer leur performance dans l'évaluation de nouvelles thérapeutiques.

Chapitre 2. Le thalamus et la SEP

L'intérêt de l'étude du thalamus dans le cadre de la sclérose en plaques repose à la fois sur sa structure anatomique particulière, puisque composé à la fois de substance blanche et de substance grise, la substance blanche ne représentant qu'environ 5 % du contenu du thalamus (53), et sur ses nombreuses connections avec diverses régions corticales et sous-corticales. En effet, face à une maladie au caractère si diffus, une structure anatomiquement et fonctionnellement centrale semble être la plus disposée à refléter les dommages moteurs et cognitifs dont souffrent les sujets (54)(55).

Différentes études ont ainsi été menées afin d'étudier l'atteinte thalamique en fonction du phénotype clinique des patients SEP, sa relation avec la charge lésionnelle ainsi qu'avec les déficits moteurs et cognitifs présentés par les patients.

2.1. Rappels concernant le thalamus

Le thalamus est une structure anatomique paire de la SG cérébrale diencephalique. Cette structure présente la particularité d'être divisée en compartiments par une bande de SB en forme de Y : la lame médullaire interne. Ces différents compartiments consistent en : les compartiments antérieur, postérieur, latéral et médial. De plus, chacun est subdivisé en différents noyaux en fonction de leur localisation et de leurs afférences et efférences (56)(Figure 10).

Ces noyaux ainsi que leurs connexions corticales ont été décrits par Rubin *et al.* (57) comme suit :

- les noyaux intra-laminaires : ils sont situés dans la lame médullaire et reçoivent des afférences ascendantes du tronc cérébral, du cervelet et des noyaux gris centraux. Concernant leurs projections, ces dernières se font vers de larges régions corticales et vers le striatum.
- le groupe nucléaire antérieur : il est situé dans la partie antérieure du thalamus et fait partie du système limbique. Il reçoit des fibres afférentes du corps mamillaire et se projette principalement sur le gyrus cingulaire.
- le compartiment latéral : il est subdivisé en partie latérale ventrale (i.e. le complexe ventral postérieur —constitué lui-même des noyaux ventro-postéro-latéral et ventro-postéro-médial—, le noyau ventral latéral et le noyau ventral antérieur) et partie latérale dorsale (qui contient le noyau latéro-dorsal et le noyau latéral postérieur). Le complexe ventral postérieur constitue le principal relais des voies somesthésiques vers le cortex cérébral. Les noyaux ventraux latéral et antérieur interviennent essentiellement dans la motricité. Le noyau latéro-

dorsal se projette sur le cortex pariétal postérieur et le gyrus cingulaire. Le noyau latéral postérieur est en connexions réciproques avec des aires corticales associatives.

- le compartiment médian : il est constitué du noyau médial dorsal. Ce dernier reçoit des afférences provenant de différentes structures sous-corticales ainsi que des afférences corticales réciproques préfrontales et limbiques.
- le compartiment postérieur : il est constitué du noyau pulvinar, du corps genouillé médian et du corps genouillé latéral. Le noyau pulvinar intervient dans l'intégration sensorielle. Il reçoit des afférences réciproques du carrefour temporo-pariéto-occipital. Les corps géniculés médial et latéral ont un rôle respectivement dans l'audition et la vision.

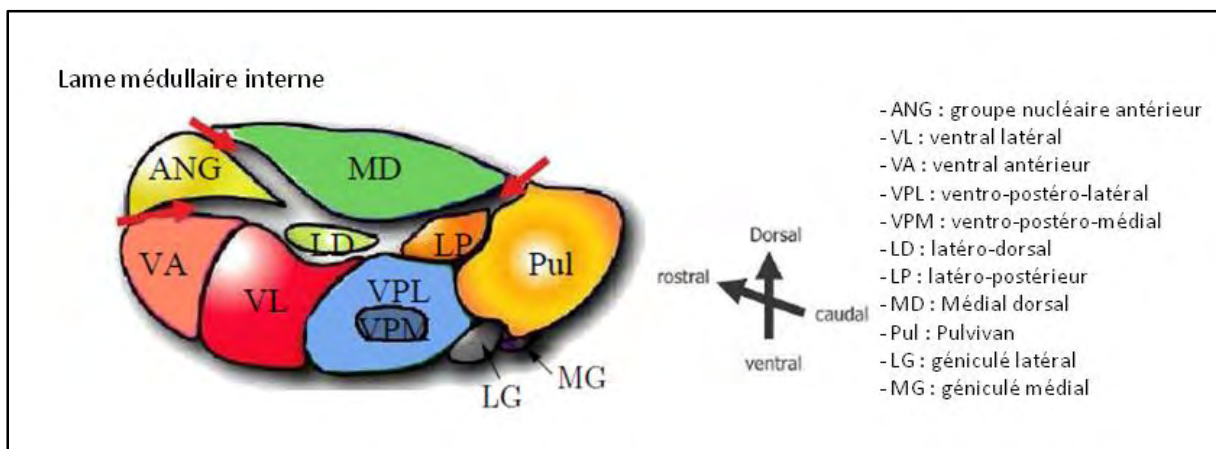


Figure 10 : Sous-noyaux du thalamus. (Figure adaptée de Hasboun *et al.* (58))

2.2. L'atteinte du thalamus et la sclérose en plaques

2.2.1. Atteinte du thalamus et formes cliniques

L'atteinte du thalamus a été rapportée dans toutes les formes cliniques de la SEP puisqu'elle a été observée chez des sujets présentant une forme récurrente-rémittente, progressive-primaire et secondaire-progressive en comparaison avec des sujets contrôles. En effet, de multiples études ont utilisé l'imagerie du tenseur de diffusion (59)(60), le transfert d'aimantation (60)(61)(62)(63) et la spectrométrie par résonance magnétique (53)(64)(65) afin d'évaluer l'étendue des lésions du thalamus d'apparence normale en T2 chez les différents types de patients SEP.

Lors de leurs études spectrométrique et structurale, Wylezinska et co-auteur ont mesuré la neuro-dégénérescence du thalamus chez des sujets SEP-RR (66). Ils ont mis en évidence une réduction de la concentration en NAA (11%) et du volume thalamique normalisé par rapport au volume intracrânien (25%) attribuant cela à un processus pathologique neuro-dégénératif.

De même, des études sur des sujets SEP-SP ont montré une diminution du volume du thalamus normalisé par rapport au volume intracrânien de 30 à 35% par rapport à des sujets contrôles. Le caractère neuro-dégénératif de cette perte neuronale a été confirmé grâce à une étude anatomo-pathologique post-mortem corroborant une méthode de spectroscopie par résonance magnétique (67).

Les auteurs s'accordent également concernant la survenue d'une atrophie et l'atteinte microstructurale du thalamus chez les patients SEP-PP et cela dès le stade précoce de la maladie (68)(69)(70)(62).

Enfin, une étude de 2009 a montré la coexistence des processus de démyélinisation et de perte axonale au niveau du thalamus sur 14 cerveaux autopsiés de patients SEP (dont 6 SEP-RR, 7 SEP-SP et une phase aiguë de SEP) en comparaison à 6 patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (71).

Ainsi, quelle que soit la forme clinique de la maladie, le thalamus pourrait donc être un bon marqueur de neuro-dégénérescence, c'est à dire perte neuronale, atrophie neuronale, atteinte des axones et perte synaptique, mécanismes actuellement incriminés dans les déficits cliniques présentés par les patients.

2.2.2. Atteinte du thalamus et charge lésionnelle

Nous avons vu que pour confirmer le diagnostic de la sclérose en plaques, il est nécessaire de prouver, entre autres au moyen de l'IRM, une dissémination spatiale et temporelle des lésions démyélinisantes inflammatoires du SNC. Cependant, la corrélation entre l'état clinique et la T2-LL reste très faible. Devant cette discordance de nombreuses études se sont intéressées au lien entre atrophie cérébrale et T2-LL. Les résultats étant contradictoires, les auteurs se sont tournés vers l'exploration de la relation entre charge lésionnelle T2 et atrophie de la substance grise et de la substance blanche indépendamment. La charge lésionnelle est ainsi principalement corrélée à l'atrophie de la SG (72).

Plus particulièrement, des études transversales ont tenté d'établir le lien entre charge lésionnelle et atteinte du thalamus chez des patients appartenant aux différents sous-groupes de sclérose en plaques. Au niveau de mesures volumétriques du thalamus, Ceccarelli et co-auteurs ont trouvé des corrélations (73) :

- chez des patients SEP-RR entre : T2-LL et thalamus droit ($r = -0,70$) et gauche ($r = -0,81$),
- chez des patients SEP-SP entre : T2-LL et thalamus droit ($r = -0,87$) et gauche ($r = -0,88$),
- chez des patients SEP-PP entre : T2-LL et thalamus gauche ($r = -0,94$).

Ces résultats sont en accord avec les corrélations retrouvées par d'autres entre le thalamus et la T2-LL dans les différents groupes (53)(74)(75)(64)(76)(69).

Dans une étude concernant la mesure de l'atteinte du thalamus par DTI chez des sujets SEP-RR (n = 13) et SEP-SP (n = 11), en 2009 Tovar-Moll *et al.* ont observé des corrélations entre la fraction d'anisotropie (FA) et la T2-LL ($r = 0,481$, $p < 0,05$) ainsi qu'entre la diffusivité moyenne (MD) et la T2-LL ($r = -0,582$, $p < 0,05$).

Une relation a également été démontrée en spectroscopie avec la T2-LL : en particulier, une augmentation de concentration de myo-inositol thalamique ($r = 0,65$, $p < 0,001$) (77).

Enfin, une relation entre la T2-LL et le TTA thalamique a été mise en évidence par Rocca *et al.* chez des patients SEP-RR ($r = -0,49$, $p < 0,001$) (78).

Du fait des multiples connexions existant entre le thalamus et les différentes régions corticales, les auteurs s'accordent à expliquer de telles corrélations par une potentielle atteinte structurale des fibres de la SB qui serait alors responsable d'une dégénérescence axonale trans-synaptique des noyaux du thalamus. Cependant, il reste encore à déterminer si la relation entre ces deux processus est directe ou indirecte.

2.2.3. Atteinte du thalamus et marqueurs cliniques

Cliniquement, l'atteinte du thalamus dans le cadre de la sclérose en plaques est associée à un large éventail de signes : fatigue, dyskinésie, douleurs, déclin cognitif...

Environ 50 à 80 % des patients SEP présentent une fatigue (79). Des anomalies fonctionnelles au niveaux de voies anatomiques impliquant le thalamus, les noyaux gris centraux et le cortex frontal sont incriminées dans la pathogénèse de la fatigue (80)(81). En 2002 Filippi *et al.* ont décrit une corrélation entre l'échelle de sévérité de fatigue et l'activation cérébrale mesurée au niveau du thalamus ($r = 0,62$) (82).

Parmi les mouvements anormaux (tremblements, myoclonies, chorée, dystonie paroxystique,...) décrits chez des patients SEP. Zenzola *et al.* ont rapporté en 2001 deux cas de dystonie paroxystique présentant des lésions démyélinisantes thalamiques controlatérales (83).

Le thalamus est impliqué dans le circuit limbique et régule plusieurs fonctions cognitives (84)(85). Bien que les manifestations cliniques des déficits cognitifs soient difficiles à relier aux données issues de l'acquisition IRM, quelques études ont retrouvé un lien avec une atteinte thalamique dans la SEP (86). En 2002, Benedict *et al.* ont démontré que le volume thalamique normalisé au volume intracrânien était prédictif des résultats aux tests de mémoire et de vitesse de traitement de l'information (87). Ces résultats ont été confirmés par Batista *et al.* et par Houtchens *et al.* bien que ce dernier n'explique que 50 % de la variance concernant les déficits cognitifs par la relation significative trouvée entre la valeur de l'atrophie thalamique et les scores des tests cognitifs (88)(89). Concernant la corrélation entre atrophie du thalamus et EDSS, les résultats sont contradictoires. En effet, d'un côté

Tao *et al.* en 2009 et Houtchens *et al.* en 2007 trouvent une relation significative entre ces deux paramètres (respectivement $r = -0.51$, $p = 3.85 \times 10^{-7}$ et $r = -0.316$, $p = 0.005$) (76)(89) alors que Ceccarelli *et al.* en 2008 et Prinster *et al.* en 2006 n'en trouvent aucune (73)(90). Ces différences peuvent être dues à des questions de méthodologie puisque les méthodes de mesure de volume thalamique utilisées dans ces études sont différentes : Tao *et al.* utilisent une méthode appelée "*Tensor Based Morphometry*" (TBM) tandis que Ceccarelli *et al.* et Prinster *et al.* utilisent l'algorithme "*Voxel-Based Morphometry*" (VBM). D'un côté, Kragt *et al.* montrent que l'échelle EDSS est faiblement efficace pour l'évaluation clinique de sujets SEP-PP (91). Mais il est moins remis en cause dans les autres formes de la SEP.

Une corrélation entre le volume thalamique normalisé et la baisse du score EDSS (odds ratio : 0,60 ; intervalle de confiance de 95% : [0,41 ; 0.87] ; $p = 0.007$) a été mise en évidence par Rocca *et al.* chez 73 patients SEP-RR lors d'une étude longitudinale sur 8 ans (78).

Enfin, Tovar-Moll *et al.* ont trouvé une corrélation entre la diminution de la diffusivité moyenne thalamique chez 24 sujets SEP ($n = 13$ SEP-RR et $n = 11$ SEP-SP) et i) le score EDSS moteur et ii) le score au test PASAT. Le thalamus joue un rôle important dans les comportements moteur, sensoriel et visuel. Une corrélation entre une atrophie au niveau de cette structure et l'EDSS ne semble alors pas surprenante. Comme l'EDSS est connu pour être sensible à la mobilité et l'être moins aux capacités cognitives (92)(93), Tovar-Moll et co-auteurs ont proposé de le stratifier en EDSS moteur et EDSS sensoriel, afin de mesurer la relation entre les atteintes du thalamus et les aspects moteur et sensoriel des échelles de score (63).

Cependant d'autres études, en particulier longitudinales faisant appel à une segmentation thalamique et à l'estimation de la corrélation d'atteinte des différents noyaux avec des régions de SB lésées seront nécessaires pour savoir si ces atteintes sont topographiquement reliées aux lésions ou dysfonctionnements d'un faisceau thalamo-cortical spécifique.

2.3. Les mesures IRM non conventionnelle au niveau du thalamus

Afin de mieux approcher le mécanisme pathologique à l'origine de l'atteinte thalamique chez les patients, différentes méthodes non conventionnelles telles que l'imagerie du tenseur de diffusion, l'imagerie du transfert d'aimantation et la SRM ont été effectuées en comparaison de groupes contrôles.

2.3.1.IRM de diffusion

L'imagerie du tenseur de diffusion a permis d'étudier la microstructure des fibres de SBAN au sein du thalamus et de mieux comprendre les mécanismes pathologiques à l'origine de leur atteinte. Une diminution de la fraction d'anisotropie s'interprète par une désorganisation progressive du tissu cérébral et une perte neuronale. Cette dernière est retrouvée dans la maladie d'Alzheimer et de sclérose latérale amyotrophique (94)(95). Les résultats de fraction d'anisotropie thalamique sont contradictoires chez les patients SEP. En effet, lorsque Tovar-Moll *et al.* en 2009 comparent les valeurs de FA entre 13 SEP-RR et 11 SEP-SP, ils ne trouvent d'augmentation qu'entre SEP-RR et contrôles, en accord avec les résultats trouvés par Ciccarelli *et al.* en 2001. Ceci suggère une atteinte dès les stades précoces (96)(63). Mesaros et co-auteurs décrivent eux, une diminution de la FA uniquement chez des sujets SEP-PP (62), corroborant celle également retrouvée auparavant par Ceccarelli *et al.* en 2009 chez 18 SEP-PP. Mais les méthodes d'analyse diffèrent entre ces auteurs puisque les premiers n'effectuent l'analyse de la FA qu'au niveau d'une région limitée du thalamus tandis que Mesaros *et al.* l'étudient sur tout le thalamus. De plus, l'interprétation de faibles variations d'anisotropie au niveau du thalamus, au sein duquel se retrouvent des intersections de fibres appartenant à différents faisceaux, reste très difficile et nécessite une étude approfondie combinant de l'IRM et des analyses histo-pathologiques post-mortem.

Le phénomène de diffusion décrit la mobilité aléatoire des molécules d'eau. Ainsi, une augmentation de la mobilité au sein de structures corticales ou sous-corticales et des faisceaux de substance blanche, structures restreignant normalement la mobilité des molécules d'eau, suggère une destruction tissulaire (démýélinisation et/ou atteinte axonale). Là aussi des résultats contradictoires ont été trouvés pour la diffusivité moyenne (MD). La plupart des auteurs ne trouvent pas de différences significatives entre la MD thalamique mesurée chez des patients SEP par rapport aux sujets contrôles. Ciccarelli *et al.* en 2001 ne trouvent pas de différence de MD entre 39 patients SEP (11 formes bénignes, 9 SEP-RR, 11 SEP-SP et 8 SEP-PP) et 21 contrôles appariés (96). Tout comme Griffin *et al.* en 2001 qui ne rapportent aucune différence significative de MD entre sujets SEP-RR et sujets contrôles (97). Cette absence de différence chez des sujets SEP-RR est retrouvée également par Tovar-Moll *et al.* bien que ces derniers révèlent une augmentation de la MD en étudiant le groupe de sujets SEP dans sa totalité et le sous-groupe de sujets SEP-SP comparés aux sujets contrôles (63). Une augmentation significative de MD thalamique a été retrouvée par Ceccarelli *et al.* chez 18 SEP-PP et par Mesaros *et al.* en 2011 chez 54 SEP-PP, bien que non significative dans ce dernier cas. Cette variation est accompagnée d'une atrophie thalamique significative dans les deux études. Ainsi, il est possible que la position "stratégique" de cette structure dans le cerveau la rendrait plus vulnérables à des processus tels que la dégénérescence Wallerienne et trans-synaptique de fibres traversant des régions lésées de substance blanche.

Enfin, lors d'une étude longitudinale de 15 mois, Mesaros et co-auteur ont démontré en 2011 que la diffusivité thalamique moyenne explique 55 % de la variance du score EDSS (62).

2.3.2. Taux de transfert d'aimantation

Le taux de transfert d'aimantation reflète surtout la démyélinisation mais l'œdème et l'inflammation interviennent aussi.

Malgré quelques résultats contradictoires, c'est une diminution du taux de transfert d'aimantation (TTA) du thalamus qui a été mise en évidence dans le plus grand nombre d'études chez les patients CIS (Syndrome Clinique Isolé, ou *Clinical Isolated Syndrome* CIS)(98)), dans une cohorte de patients CIS, SEP-RR et SEP-SP (78), et chez des patients SEP-PP (70).

L'atteinte du thalamus dès le stade précoce de la maladie a été démontrée par Audoin *et al.* en 2004 lors de leur étude de comparaison voxel à voxel du TTA de 18 patients CIS comparés à des contrôles (98). Comme Ceccarelli *et al.* dédouanent toute atrophie thalamique dans une cohorte similaire (99), on peut en déduire que les analyses de transfert d'aimantation reflètent des changements plus fins de la SG, de niveau microscopique précédant ce processus d'atrophie. Effectivement la mesure du TTA analysant l'adsorption de l'eau sur la myéline se rapporte plus à la démyélinisation tandis que l'atrophie mesurée sur les séquences volumétriques pondérées en T1 décrit plus la perte irréversible de tissu. Ainsi, des régions de TTA diminué en absence d'atrophie seraient le siège d'atteintes réversibles dans lesquelles la perte axonale n'a pas encore eu lieu mais qui y seraient plus vulnérables (70). Enfin, cela serait associé à une évolution défavorable de la maladie (100).

En comparaison, Filippi *et al.* qui ont également étudié la variation du TTA du putamen, du noyau caudé et du thalamus chez 31 patients SEP (dont 17 SEP-RR et 14 SEP-SP) et ne trouvent pas de différence significative par rapport aux 14 sujets contrôles, avancent une explication liée à la gliose réactionnelle aux lésions tissulaires. Elle pourrait, d'une part masquer les variations de contenus en eau intra et extra-cellulaire et, d'autre part agir comme barrière au mouvement des molécules d'eau. C'est ainsi, d'après eux, qu'elle conduirait à l'obtention de valeurs de TTA dans les tissus pathologiques correspondant à ceux obtenus dans du tissu sain (101).

C'est en complète discordance avec Rocca *et al.* qui ont rapporté une diminution significative du TTA au niveau du thalamus chez 73 SEP (dont 20 CIS, 34 SEP-RR et 19 SEP-SP) par rapport à 13 contrôles sur deux acquisitions séparées de 12 mois ($p < 0,001$). En effet, cette étude prévoit 8 ans de suivi pour évaluer la valeur prédictive de déficit de la variation du TTA et de l'atrophie thalamique sur 12 mois. Elle trouve que le TTA thalamique est significativement différent entre les SEP-RR, SEP-SP et CIS à M0

($p = 0,003$) et à M12 ($p = 0,006$). À M0, les SEP-RR ont un TTA inférieur à celui mesuré chez les CIS ($p = 0,004$) mais aucune différence n'apparaît entre SEP-RR et SEP-SP. Mais dans cette étude, seuls les SEP-SP montrent une détérioration des mesures de TTA thalamique sur un an (78). Rocca *et al.* avait déjà retrouvé ce dernier résultat au niveau des lésions et de la substance blanche (102).

Donc bien que le TTA au niveau du thalamus ne permette pas de différencier les sous-types de SEP à un instant donné, ce paramètre se détériore plus rapidement à la phase progressive de la maladie sur les études longitudinales. De par ses connexions avec les différentes régions corticales, il semble pertinent de supposer que l'atteinte d'une région corticale retentisse sur le thalamus, ce que vérifient Khaleeli *et al.* sur des SEP-PP retrouvant des modifications de TTA thalamiques corrélées avec les valeurs de TTA des régions corticales auxquelles il est connecté (70).

L'origine du mécanisme pathologique reste cependant incertaine : il peut être primaire, conséquence de lésions inflammatoires au sein de la substance grise, comme secondaire, conséquence de lésions de la substance blanche produisant une dégénérescence axonale rétrograde ou Wallérienne (103).

2.3.3. Mesure par spectrométrie par résonance magnétique

La spectrométrie par résonance magnétique (SRM) a démontré son utilité dans le diagnostic, le suivi et l'évaluation thérapeutique chez les patients SEP (104)(105) avec des études mettant en évidence des modifications de concentration des différents métabolites non seulement dans la substance blanche mais aussi dans le cortex cérébral (106) et le thalamus (53).

En effet, quelques études ont rapporté une diminution de la concentration en NAA (N-acétyl-aspartate et N-acétyl aspartyl glutamate) thalamique dans la SEP (53)(66). Cette diminution suggère des lésions neuro-axonales (107). Ainsi, Cifelli et co-auteurs montrent une diminution de 19 % du NAA thalamique et Wylezinska *et al.* une diminution de 11 %. Geurts et co-auteurs trouvent, quant à eux, une diminution de 9 % du NAA thalamique mais également une augmentation de 31 % du myo-inositol (108) qui pourrait être d'origine gliotique puisque le myo-inositol est identifié comme marqueur spécifique des cellules gliales en SRM (109). Le thalamus contient plus de myéline que les autres structures sous-corticales et il est d'ailleurs plus aisé d'y identifier des démyélinisations inflammatoires même sur des images IRM pondérées T2 ordinaires. Le myo-inositol détecté l'étant bien sans lésion visible en T2 dans les mêmes régions thalamiques, ces cellules gliales proviendraient de lésions de la substance blanche par dégénérescence axonale trans-synaptique. Une telle hypothèse reste bien sûr toujours à vérifier puisqu'on ne peut éliminer complètement une inflammation microscopique non visible à l'IRM du fait de sa résolution et qui serait à l'origine des modifications au niveau des cellules gliales.

Enfin, l'augmentation en myo-inositol est plus importante chez des sujets SEP-SP (37 %) tandis que chez les sujets SEP-PP ils trouvent surtout une diminution du NAA (14 %). Ces résultats sont cohérents avec l'idée que les patients SEP-SP sont plus susceptibles de souffrir de poussées inflammatoires démyélinisantes tandis que les sujets SEP-PP présentent surtout des atteintes neuro-axonales diffuses (110)(111).

La littérature confirme donc l'importance de l'atteinte thalamique dans la SEP par l'IRM non conventionnelle. Son origine ainsi que ses relations avec celle de la substance blanche reste encore à approfondir. Mais c'est la mesure de la diminution de volume cérébral qui est actuellement considérée comme marqueur reflétant le mieux la composante neuro-dégénérative de la maladie et qui est le mieux corrélé à la progression du handicap.

Chapitre 3. L'apport des analyses morphométriques

Les avancées techniques en termes d'analyse d'images mettent à disposition de nouveaux marqueurs tels que la quantification de l'atrophie cérébrale, permettant alors d'estimer la part de l'atteinte irréversible du cerveau chez les patients SEP (112)(113). Cependant cette mesure globale d'atrophie est entachée par les variations du contenu cérébral en eau, susceptible de fluctuer avec l'activité de la maladie (114). De plus, de nombreuses études ont incriminé l'atteinte de la substance grise et des structures sous-corticales, en particulier dans les déficits cognitifs (89)(115)(116)(117)(118). Enfin, nous avons pensé qu'une étude quantitative portant sur la forme anatomique de ces structures pourrait être complémentaire à la mesure de l'atrophie pour comprendre les mécanismes et permettrait de mieux voir les régions les plus spécifiquement atteintes que les seules mesures volumétriques.

Cette section introduit les différentes analyses morphométriques ainsi que leur utilisation dans le cadre de l'évaluation thérapeutique.

3.1. Analyses morphométriques

Nous décrivons dans un premier temps certaines des techniques volumétriques les plus couramment utilisées dans la SEP dans les études longitudinales (l'analyse est alors effectuée sur plusieurs images IRM d'un même individu, à des temps différents) et transversales (il s'agit dans ce cas de comparer des informations sur l'état de parenchymes cérébraux de différents individus à un instant donné).

Dans un deuxième temps nous présenterons les différentes méthodes d'analyse de changements de forme.

3.1.1. Les mesures volumétriques

Il est possible de catégoriser les méthodes d'analyses volumétriques selon que ces dernières soient basées sur le recalage (linéaire ou non-linéaire) ou sur la segmentation.

3.1.1.1. Les analyses volumétriques par recalage d'images : quantification relative.

Le recalage d'images constitue une étape importante lorsque l'on veut estimer un taux d'atrophie chez un même patient au cours d'une étude longitudinale, mais il peut également être utilisé lors de la comparaison à une image de référence lors d'études transversales, ou lors de comparaisons d'images obtenues à partir de différentes modalités d'imagerie. En effet, son utilisation n'est pas spécifique à la seule analyse volumétrique. Nous nous intéresserons cependant dans cette partie au recalage d'image tel qu'il est employé dans le cadre d'analyse de changements de volume.

Ainsi, lors d'analyses volumétriques, le recalage d'images met en correspondance deux (ou plus) images d'un même patient obtenues à des instants différents afin de faciliter leur comparaison. L'objectif principal du recalage étant de mettre deux volumes, à priori différents, dans un même système de référence, il fait alors intervenir des transformations mathématiques pour déformer l'image et l'adapter à une image de référence. Ces transformations géométriques détermineront le type de recalage.

On distingue alors deux types de recalage, linéaire ou non linéaire.

- *Le recalage linéaire*

Le recalage linéaire peut être de deux types :

- rigide, utilisant deux sortes de transformations : rotation et translation. Il nécessite alors la détermination de six paramètres, appelés de degrés de libertés (3 vecteurs de translations et 3 angles de rotations)
- affine, correspondant à un recalage rigide avec des facteurs supplémentaires d'ajustement d'échelle (*scaling*) et des transformations de type cisaillement (*skew*). Il implique donc douze paramètres.

Avec ce type de recalage, les images sont globalement alignées puisqu'elles utilisent les mêmes paramètres de transformations pour chaque voxel des images. Ainsi, cette technique ne peut pas être utilisée pour des analyses régionales voxel à voxel mais le sera plutôt pour l'étude de l'atrophie du volume cérébral total à partir des mouvements des frontières mesurés sur les images d'un même individu (acquises à des temps différents), pour l'alignement des images sur un atlas lors de l'étape de normalisation (correction des différences de formes et tailles du cerveau de différents individus), ou pour l'étape de correction des distorsions géométriques à partir du crâne.

- *Le recalage non-linéaire*

Le recalage non linéaire (ou élastique ou déformable) est le type de recalage le plus utilisé. Son objectif est de supprimer, ou du moins d'atténuer, les différences anatomiques entre deux images (d'un même

individu ou non). Il est fréquemment réalisé suite au recalage linéaire pour s'affranchir de différences locales après s'être d'abord affranchi des différences globales. Il existe un grand nombre d'algorithmes. Le recalage non linéaire offre la possibilité d'estimations locales (voxel à voxel) de l'atrophie cérébrale.

Pour plus de détails concernant les techniques de recalage, de nombreuses revues sont disponibles (119)(120)(121).

3.1.1.2. Les analyses volumétriques et la segmentation d'image : quantification absolue.

La segmentation d'images est également un vaste domaine avec de nombreuses approches, ces dernières pouvant être appliquées à des fins très diverses. D'une manière générale, elle consiste à partitionner des images en un ensemble de régions connexes. Pour ce qui nous intéresse dans ce travail de thèse, la segmentation consiste en l'extraction de compartiments tissulaires et de régions d'intérêt afin de pouvoir mesurer leur volume.

La définition formelle d'un algorithme de segmentation a été donnée par Horowitz et Pavlidis (122) :

Soit X le domaine de l'image et f la fonction qui associe à chaque pixel une valeur $f(x,y)$. Si nous définissons un prédicat P sur l'ensemble des parties de X , la segmentation de X est définie comme une partition de X en n sous-ensembles $\{R_1, \dots, R_n\}$ tels que :

1. $X = \coprod_{i=1}^n R_i$
2. $\forall i \in \{1, \dots, n\}, R_i \text{ est connexe}$
3. $\forall i \in \{1, \dots, n\}, P(R_i) = \text{vrai}$
4. $\forall i, j \in \{1, \dots, n\}^2, R_i \text{ est adjacent à } R_j \text{ et } i \neq j \rightarrow P(R_i \cup R_j) = \text{faux}$

Où \coprod représente une union d'ensembles disjoints.

Le prédicat P est utilisé pour tester l'homogénéité des ensembles R_i . Ces sous-ensembles constituent les régions de l'image. Une segmentation de l'image est donc sa décomposition en un ensemble de régions homogènes, le critère d'homogénéité P restant à déterminer.

Zucker (123) a résumé les conditions de la définition d'Horowitz comme suit : la première condition implique que tout pixel de l'image appartienne à une région et une seule. Cela signifie que l'algorithme de segmentation ne doit pas se terminer avant d'avoir traité tous les points. La seconde condition implique que toute région doit être connexe, la connexité des régions étant induite par le voisinage défini sur l'image. La troisième condition implique que chaque région doit être homogène. Enfin, la quatrième condition est une condition de maximalité indiquant que la fusion de deux régions ne doit pas être homogène. Il est important de remarquer que le nombre n de régions formant la partition de l'image reste indéterminé. Il peut donc exister plusieurs segmentations possibles pour un prédicat P donné.

En imagerie médicale, on distingue deux grands types de méthode de segmentation :

- celles basées voxels de type seuillage ou classification,
- celles basées modèles de type modèles déformables.

Chacune de ces méthodes reposent sur certaines caractéristiques principales telles que l'information sur l'intensité, la forme ou l'utilisation d'une approche par frontière ou par région.

Une étude exhaustive de toutes les techniques de segmentation utilisées en imagerie médicale sortirait du sujet de ce manuscrit (pour une revue plus complète de ces techniques voir (124)(125)).

Nous allons cependant, dans ce chapitre, présenter quelques éléments afin d'éclairer nos choix méthodologiques.

D'une manière générale, les techniques de segmentation peuvent être distinguées selon qu'ils s'agissent de méthodes manuelles, semi-automatiques et automatiques et cela en fonction du niveau d'implication de l'opérateur.

Les premières techniques de segmentation développées étaient manuelles. L'observateur réalise alors une délimitation des différentes régions (126). Par cette méthode, les régions d'intérêt, voire la totalité du volume cérébral, peuvent être décrites et mesurées à partir d'images 2D. Cependant la segmentation manuelle, est très consommatrice de temps et entachée des problèmes de reproductibilité intra- et inter-observateurs (3-5 %) (127). Ceci est donc limitant pour des études portées sur de grands nombres de patients.

Des techniques de segmentation semi-automatiques ont été mises au point afin de pallier ce problème de reproductibilité. De plus, ces méthodes présentent l'avantage d'être moins chronophages. Elles sont basées sur le principe du seuillage. L'observateur fixe ainsi de manière interactive, selon la qualité des données à traiter, le seuil en termes d'intensité lui permettant de mieux différencier chacun des tissus cérébraux. Il est possible, à la suite de cette segmentation, d'apporter des corrections manuelles mais cela, bien qu'améliorant la précision, diminue la reproductibilité de la technique. Ces techniques ont une reproductibilité de 0,3 à 1 % et sont utilisables en pratique clinique (126).

Enfin, la segmentation automatique permet un gain de temps important et une meilleure reproductibilité (0,2-0,85 %) du fait de l'absence d'intervention de l'observateur. En effet, il n'est pas nécessaire que ce dernier ne définisse de paramètre ou n'effectue des corrections manuelles de l'algorithme de segmentation (127).

Il est à noter cependant qu'il n'existe pas, actuellement, de techniques de segmentation de référence. Cette dernière sera adaptée à chaque problématique donnée.

La mesure volumétrique par la technique de segmentation est utilisée lors de mesures globales (i.e. volume cérébral global) mais également lors de mesures au niveau de régions d'intérêt. En effet,

la segmentation permet d'obtenir de masques de tissus particuliers et autorise ainsi la mesure volumétrique de ce compartiment tissulaire à un instant donné. Le volume est alors exprimé en nombre de pixels ou en mm^3 et dépend de la taille du crâne du sujet concerné. Afin de pouvoir effectuer des comparaisons entre sujets, il est néanmoins nécessaire de normaliser ces mesures. Cette normalisation peut être appliquée à l'aide du squelette crânien par la mesure de la Fraction du Parenchyme Cérébral (BPF), la Fraction de Substance Blanche (WMF) et la Fraction de Substance Grise (GMF).

Dans le cas particulier de la SEP, il faut souligner la complexité de la segmentation du fait de la présence des lésions de démyélinisation. Ces dernières, en séquence pondérée en T1 ont en effet un signal proche du LCR ou de la substance grise. La segmentation peut commettre des erreurs en classant ces pixels dans une mauvaise classe tissulaire (128)(112), ce qui peut fausser la quantification finale erronée du volume cérébral.

3.1.1.3. Les techniques d'analyses volumétriques

Différents algorithmes ont été développés afin d'effectuer des mesures volumétriques, globales ou plus spécifiques à certaines régions d'intérêt, à partir d'images IRM. Ces algorithmes s'appuient sur des méthodes de recalage et/ou de segmentation. Il est important de noter que recalage et segmentation sont intimement liées puisque souvent utilisés en association lors d'analyses volumétriques

Nous présenterons dans la partie suivante les algorithmes les plus fréquemment utilisés lors d'analyses volumétriques menées dans le cadre de la SEP.

Parmi ces algorithmes, nous retrouvons l'algorithme « ***Brain Boundary Shift Integral*** » (BBSI) ou Intégrale de déplacement des frontières cérébrales. Cet algorithme a été mis au point par Freeborough et Fox en 1997 (129) et permet de mesurer, dans le cadre d'études longitudinales, l'atrophie cérébrale globale chez un sujet. Cette méthode s'appuie sur la mesure des déplacements d'une frontière, et donc la mesure du décalage équivalent mesuré au niveau des profils d'intensité, afin d'en déduire une mesure des changements de volume d'une structure cérébrale (**Figure 11**). Pour ce faire, l'algorithme procède en quatre étapes :

- l'application d'un recalage rigide de l'image au temps T_1 (image_{recalée}) sur l'image au temps T_0 (image_{baseline}) ;
- la normalisation de l'intensité au niveau des images recalées ;
- la détermination de frontières entre les structures cérébrales d'intérêt ;
- le calcul du déplacement des frontières à partir de l'analyse des variations de l'intensité des voxels selon la normale de chacune des frontières.

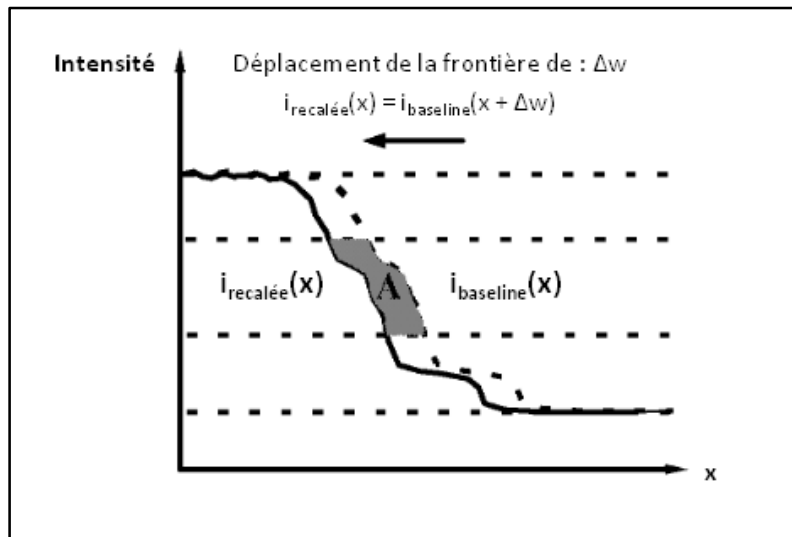


Figure 11 : Profils d'intensité $i(x)$ mesurés au niveau d'une frontière d'intérêt (d'après Freeborough PA *et al.* (129))

Cette technique, peut être appliquée à une structure spécifique, cependant elle nécessitera alors une segmentation manuelle de cette structure au niveau des images obtenues aux deux instants.

Pour des études longitudinales, il y a également l'algorithme « **Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy** » (SIENA) qui est la technique de quantification d'atrophie cérébrale la plus utilisée dans la SEP. Cet outil a été élaboré par Smith *et al.* en 2002 (130) et fait partie de la librairie FSL (FMRI Software Library –Oxford, Angleterre– <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>). Il se base sur des principes similaires à ceux de BBSI, la mesure de l'atrophie étant également réalisée à partir de l'estimation des déplacements de la surface du cerveau. Cette technique présente cependant l'avantage, par rapport à BBSI, d'être entièrement automatisée.

La mesure d'atrophie se fait alors en quatre étapes :

- l'extraction du masque du cerveau à l'aide de l'outil BET (Brain Extraction Tool) permettant d'obtenir un masque binaire du cerveau ainsi qu'une image de la surface externe du crâne ;
- le recalage des images qui est effectué grâce à FLIRT (FMRI'S Linear Image Registration Tool) en deux étapes. Durant la première étape FLIRT calcule les paramètres de rotation et de translation à partir des images du cerveau. Dans la deuxième, les paramètres de zoom sont estimés à l'aide de la surface externe du crâne. De plus afin d'éviter une dégradation plus importante d'une image par rapport à l'autre, les deux images sont recalées sur une position située à mi-chemin entre les deux ;
- la détermination de points de mesure sur les différentes frontières des structures cérébrales individualisées à l'aide de l'outil de segmentation FAST (FMRI'S Automated Segmentation Tool) ;
- l'estimation de l'atrophie à partir des profils d'intensité pris selon la normale calculée au niveau de chaque point de surface des frontières.

La position d'une frontière est déterminée par l'identification du point dont la dérivée atteint sa valeur maximale (Figure 12). De plus l'utilisation de la dérivée permet de s'affranchir de l'étape de normalisation en intensité des images.

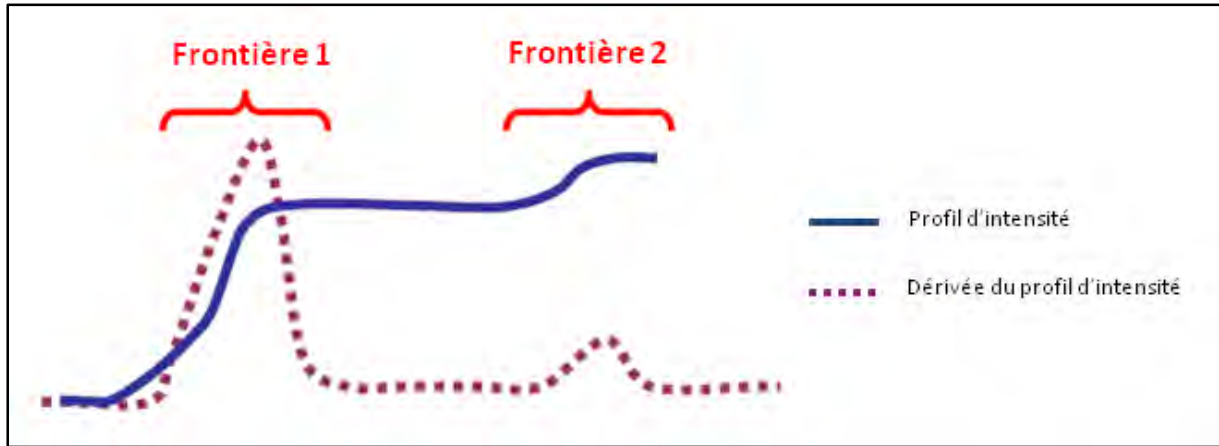


Figure 12 : Représentation d'un profil d'intensité et sa dérivée

Enfin, les déplacements des frontières sont estimés en calculant le décalage entre deux maxima mesurés en chaque point des surfaces cérébrales (Figure 13) selon la formule :

$$l = \frac{v \sum w}{aN}$$

Avec, l le déplacement moyen de la surface, $\sum w$ la somme des déplacements des frontières (en voxel) sur l'ensemble des points de la surface, v le volume d'un voxel, N le nombre de points de surface et a l'aire d'un voxel (i.e. aN = la superficie de la frontière).

Ainsi, on peut en déduire la valeur du pourcentage de changement global du volume cérébral (PBVC, Percentage of Brain Volume Change) connaissant l'aire A du cerveau et son volume V :

$$PBVC = \frac{100 \cdot l \cdot A}{V}$$

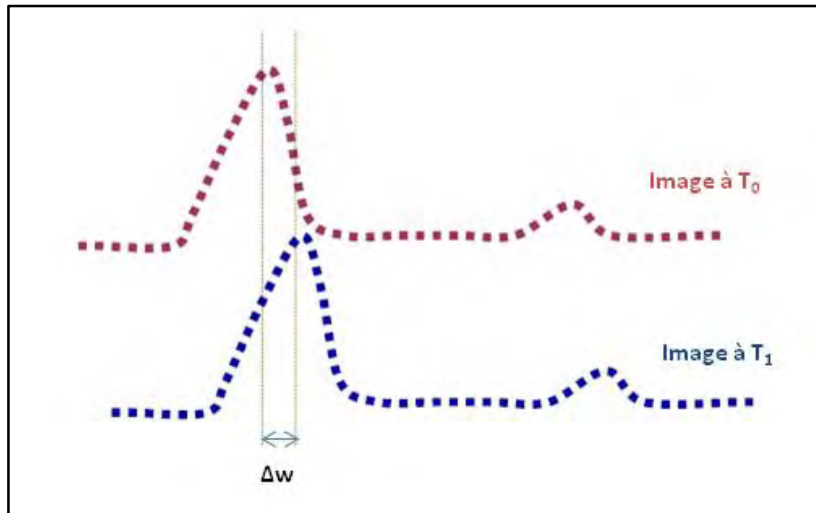


Figure 13 : Profils des dérivés et mesure de déplacements de frontières

Néanmoins la technique SIENA n'est applicable qu'à l'étude volumétrique au niveau du volume cérébral global.

Lors d'études transversales, la technique « **Voxel Based Morphometry** » (VBM) est particulièrement utilisée. Cette dernière est présente dans le package SPM (*Statistical Parametric Mapping*) (VBM-SPM) et dans la bibliothèque FSL (VBM-FSL). Elle a été développée par Ashburner *et al.* (131)

Son objectif est de détecter des différences significatives entre deux groupes de sujets par des tests effectués voxel à voxel.

D'une manière générale, ces techniques VBM reposent sur quatre étapes :

- la normalisation spatiale des images sur le même espace stéréotaxique proposé par l'International Consortium of Brain Mapping (ICBM) : le MNI (Montréal Neurological Institute). Cette étape utilise un recalage non-linéaire et permet alors de corriger les différences morphologiques inter-individuelles en respectant les différences de forme dues à d'éventuelles atrophies ;
- la segmentation de ces images en fonction de l'intensité de gris ;
- le lissage des cartes de tissu cérébral à l'aide d'un filtre gaussien dont la largeur à mi-hauteur peut être choisie par l'utilisateur ;
- l'application de tests statistiques paramétriques voxel à voxel afin d'établir une carte de densités de l'image étudiée et mettre en évidence les zones de différences entre les groupes.

Good *et al.* proposent en 2001 une méthode optimisée de cette technique (132). L'étape de normalisation s'effectue sur un espace spécifique à l'étude. De plus, une étape de modulation est intégrée à la méthode classique : après avoir segmenté les images normalisées, la valeur d'intensité de chaque voxel est multipliée par la valeur des déterminants Jacobiens eux-mêmes obtenus lors de l'étape de normalisation.

Il existe un débat autour de l'utilisation de la méthode d'analyse voxel à voxel en général (133)(134) et pour son application lors d'analyses quantitatives (135)(136). En effet, sa principale limite tient à ce qu'il est nécessaire de recalcr les images dans un espace standard ce qui nécessite un certain degré de normalisation. De plus, les images doivent être lissées afin de rendre les données normales pour l'application d'analyses statistiques.

Nous retrouvons également, dans la littérature, de nombreuses études effectuées à partir de **FREESURFER** (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferAnalysisPipelineOverview>). Il s'agit d'un logiciel spécifique à l'étude des structures corticales et sous-corticales et basé sur la segmentation, dans un cadre bayésien (i.e. combiné à l'utilisation d'atlas en tant qu'information *a priori*), des différents compartiments tissulaires et structures. La segmentation s'effectue de façon automatisée en cinq étapes. Ces étapes ont été décrites par Fischl *et al.* (137)(138). Une première étape de normalisation en intensité ainsi qu'un recalage dans l'espace de Talairach est effectué à partir des images IRM pondérées T1. Puis il exécute une procédure de détection de la boîte crânienne permettant alors d'obtenir un masque cérébral. Ce dernier est analysé à l'aide d'un atlas probabiliste dont chacun des voxels est classé comme appartenant à un compartiment donné parmi lesquels : la substance blanche, le cortex cérébral, les quatre ventricules, le LCR, le thalamus, le noyau caudé, le putamen, le pallidum, l'hippocampe, l'amygdale, le cervelet (et plus particulièrement la SB et la SG le composant) et enfin le tronc cérébral.

Certains auteurs quant à eux effectuent des mesures volumétriques à partir de **FAST** (*FMRIB'S Automated Segmentation Tool*). Il s'agit d'un outil issu de la bibliothèque FSL qui a été décrit par Zhang *et al.* en 2001 (139). Dans un premier temps il réalise une extraction du tissu intracrânien à l'aide de l'outil BET (*Brain Extraction Tool*)(140). Puis FAST segmente les différents compartiments tissulaires en fonction de l'intensité des différents voxels combinée au modèle des champs aléatoires de Markov. Le problème de segmentation peut alors être schématisé de la façon suivante : à partir d'observations (informations connues) sur l'image (niveaux de gris) on souhaite trouver un jeu d'étiquettes (informations inconnues) qui pourraient être à l'origine de ces observations. Une connaissance *a priori* est ajoutée au problème contraignant alors le jeu d'étiquettes à être Markovien. Un champ de Markov est un champ aléatoire où chaque site n'est influencé que par ses sites voisins. Le formalisme des champs de Markov permet alors d'effectuer une segmentation de l'image en prenant en compte les interactions avec des pixels voisins. FAST permet ainsi de distinguer la SB, la SG, le LCR et la table externe du crâne, autorisant donc la quantification du volume de ces trois compartiments tissulaires.

Enfin, pour mener des études au niveau des structures sous-corticales, certains utilisent **FIRST** (*FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool*) développé par Patenaude *et al.* en 2011 (141). Il s'agit d'une méthode de segmentation automatique et spécifique aux structures sous-corticales (thalamus, putamen, noyau caudé, accumbens, hippocampe et amygdale). Cet algorithme est basé sur l'application dans un cadre Bayésien des principes des modèles actifs de forme et d'apparence construits à partir d'un jeu d'images d'apprentissage.

Les Modèles Actifs de Forme (*Active Shape Models* ou ASM) (142) sont des modèles statistiques représentant la forme d'un objet et se déformant itérativement afin de s'adapter à un exemplaire de cet objet dans une nouvelle image. Ils permettent ainsi de segmenter cet objet. Les formes sont contraintes par un Modèle de Distribution de Points (*Point Distribution Model* ou PDM). Celui-ci est obtenu par un jeu d'images d'apprentissage représentant alors les différentes représentations de cet objet. Un calcul des principaux modes de variations permet de mesurer les variations autorisées de la forme. La segmentation s'effectue en cherchant, le long de la normale aux points de surface de la forme, le meilleur appariement possible entre le modèle et la forme de l'objet à segmenter (c'est-à-dire que l'on privilégie les arêtes).

Pour améliorer son idée, Cootes a proposé en 2001 d'inclure une information concernant l'intensité de niveaux de gris. Ce sont les Modèles Actifs d'Apparences (*Active Appearance Models* ou AAM) (143)(144). Il s'agit d'une généralisation de l'approche ASM, mais utilisant toute l'information contenue dans la région d'image couverte par l'objet cible au lieu de ne la prendre qu'autour des arêtes modélisées. Un AAM contient donc une information statistique relative à la forme ainsi qu'aux niveaux de gris de l'objet d'intérêt à segmenter.

Dans un premier temps, FIRST nécessite le recalage linéaire, en deux étapes, des images d'apprentissage et des images à segmenter. Une première transformation linéaire (12 paramètres) est appliquée à l'ensemble de la tête (cerveau et boîte crânienne). La seconde étape, quant à elle, consiste au recalage linéaire des structures corticales seulement, à partir des images issues de la première transformation et d'un masque de ces structures sous-corticales.

Afin d'obtenir des informations anatomiques, FIRST utilise, en tant qu'images d'apprentissages, 336 images pondérées T1 à partir desquelles ont été segmentés manuellement 15 structures : les 7 structures sous-corticales (droite et gauche) ainsi que le tronc cérébral. La surface de ces 15 structures est modélisée sous forme d'un maillage triangulaire dont les vertex (i.e. le point d'intersection, le sommet, entre deux ou plusieurs segments dans une construction tridimensionnelle) ont une topologie identique d'un sujet à l'autre au sein de chacune des structures.

A partir des images IRM anatomiques pondérées T1 des sujets dont on veut segmenter les structures sous-corticales et le tronc cérébral, FIRST applique la technique des surfaces déformables afin de paramétrer la structure à segmenter sous forme de maillage et cherche, à l'aide de combinaisons

linéaires des modes de variation, un exemple de la forme la plus probable de cette structure en fonction de l'intensité des voxels de l'image.

Le logiciel permet alors, à partir de ces segmentations, de calculer le volume absolu de ces structures dans un référentiel commun (le MNI, espace dans lequel ont été recalées toutes nos images) ou dans l'espace natif de chaque sujet (par application de transformées inverses de celles utilisées lors du recalage dans le MNI).

Bien que certaines techniques soient plus fréquemment utilisées que d'autres, il n'existe actuellement aucune technique de référence concernant l'analyse volumétrique. Les travaux menés par Durand-Dubief *et al.* concernant l'estimation de l'atrophie dans la SEP montrent que les méthodes basées sur le recalage permettent d'obtenir des résultats plus reproductible lors d'étude longitudinale que les méthodes basées sur la segmentation (145). La technique la plus utilisée pour la mesure de l'atrophie dans la SEP est SIENA qui a prouvé qu'elle était une technique précise, fiable et validée (146). Les techniques basées sur la segmentation sont, quant à elles, plus appropriées à la mesure volumétrique. FIRST et Freesurfer présentent la particularité d'être spécifiques à l'étude des structures sous-corticales. Une étude menée par Derakhshan *et al.* en 2010 confirme que ces techniques sont les plus précises pour la segmentation de ces structures dans la SEP avec des coefficients médian de Dice respectivement de 0,87 et 0,85. Ils suggèrent également dans cette étude qu'il est préférable utiliser des méthodes basées sur le recalage lors d'analyses longitudinales du fait de leur reproductibilité plus élevée (147).

3.1.2.L'évaluation des changements de forme

Un des objectifs principaux de l'analyse de forme est d'évaluer, au sein et au travers des populations, la variabilité et les changements de forme d'une structure donnée. En effet, afin de comprendre les effets d'une neuropathologie, il est intéressant de connaître la variabilité morphologique des sujets sains et d'y comparer celle des patients. Cela complète l'évaluation des variations de volume qui, certes explique la diminution ainsi que l'augmentation de volume que l'on peut retrouver dans le cas de pathologies mais ne résume pas toutes les variations. L'analyse des changements de forme a ainsi connu un essor en imagerie médicale en permettant la localisation précise des changements morphologiques.

3.1.2.1. Définition

La forme peut être définie comme l'ensemble des informations géométriques d'un objet invariant par translation, rotation et changement d'échelle (148). Deux objets ont ainsi la même forme si l'on peut transformer l'un en l'autre par le biais de translations, rotations, et mise à l'échelle

uniforme. Cela implique l'existence d'une relation d'équivalence entre ces objets. Cependant, il peut être nécessaire de considérer l'information donnée par la taille comme étant importante et l'information géométrique de l'objet ne sera alors invariante que par translation et rotation.

3.1.2.2. L'analyse de forme

Afin de mener une analyse de forme, plusieurs étapes sont indispensables. La première d'entre elles correspond à la description de cette forme à partir de descripteurs de forme. Les sections suivantes fournissent un bref aperçu des principaux descripteurs retrouvés ainsi que les méthodes utilisées pour l'analyse de forme en neuro-imagerie médicale, et plus particulièrement dans la SEP.

3.1.2.2.1. *Représentation des formes*

Il est possible de décrire une forme extraite d'une image tridimensionnelle de différentes manières selon son application. Ces méthodes peuvent être basées sur les contours, mais encore les régions ou les déformations.

3.1.2.2.1.1. *Descripteurs basées sur les contours de l'objet*

Les modèles de distribution de points

Les modèles de distribution de points correspondent à la manière la plus simple de fournir une description de la surface d'un objet. Les contours des objets sont représentés par un ensemble discret de points caractéristiques. Il existe une correspondance de ces points entre les sujets d'une population. Cette approche a été décrite lors des travaux de Bookstein (149), Kendall (150) ainsi que Dryden et Mardia (148). Ces points caractéristiques peuvent être anatomiques, mathématiques ou encore être des pseudo-points caractéristiques.

Les représentations fréquentielles

Ces méthodes présentent l'intérêt majeur de pouvoir décrire une forme à l'aide de peu de paramètres. La forme initiale est décomposée et décrite à partir de descripteurs distincts. Ces derniers, de plus, évoluent non plus dans le domaine spatial mais dans le domaine fréquentiel. Ainsi, la forme est représentée de manière globale par les basses fréquences et cette description peut être affinée par l'ajout de plus hautes fréquences.

Parmi ces méthodes de représentation, les harmoniques sphériques sont un modèle populaire de représentation de forme (151). La surface est décomposée sur une base de fonctions orthogonales d'harmoniques sphériques Y_l^m (avec m l'ordre et l le degré de la série) suite à l'analyse de la fonction de correspondance entre la surface de la forme d'entrée et la surface d'une sphère (Figure 14). Cela implique que les objets à décrire soient ainsi topologiquement équivalents à une sphère. Les descripteurs de la forme, des vecteurs 3D, correspondent alors aux paramètres c_l^m issus de l'analyse.

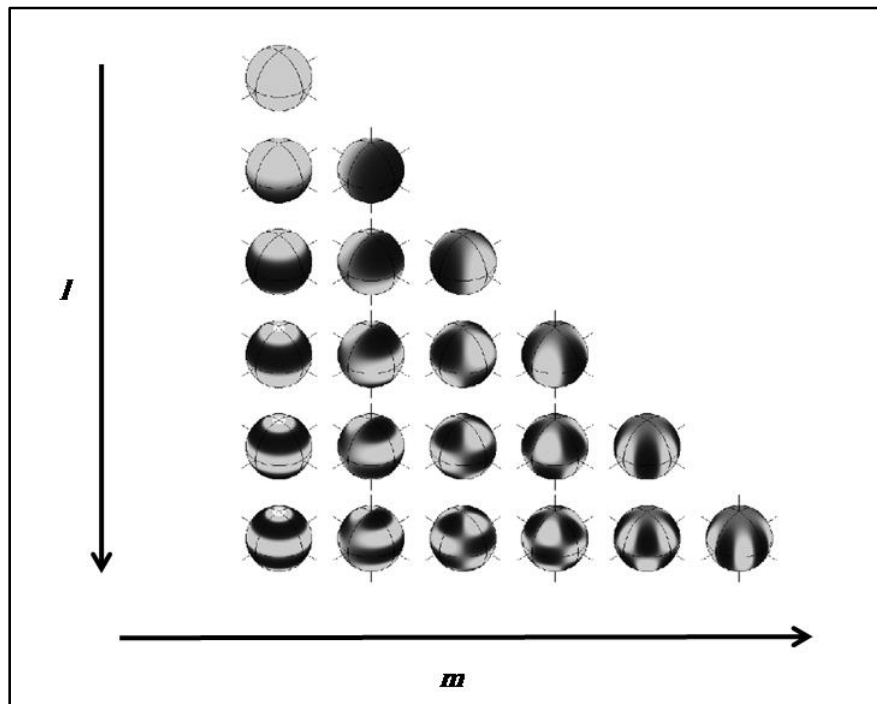


Figure 14 : Représentation de la base de fonctions orthogonales d'harmoniques sphériques Y_l^m

En pratique, la série infinie d'harmoniques sphériques est tronquée en limitant l . Cette troncature induit un lissage de l'objet et, inversement, leur inclusion permet de représenter des détails plus locaux de la forme.

3.1.2.2.1.2. Les descripteurs basés sur les régions

Parmi cette classe de descripteurs, les méthodes utilisées peuvent être globales (moments géométriques, décompositions spectrales) ou structurelles (distances euclidiennes, représentations médiales). Les méthodes globales, bien que présentant l'avantage d'être des descripteurs compacts, ont une utilité limitée du fait de leur imprécision relative et de leur faible pouvoir discriminant.

Parmi les représentations structurelles, une des descriptions les plus retrouvées correspond à la représentation médiane de la forme par *m-reps* (152). Elle est obtenue à l'aide d'une transformation en axe médian afin de réduire la forme à une "ligne centrale". Cet axe médian est défini comme l'ensemble des points de la forme qui ont plus d'un point plus proche à la surface de la forme (Figure 15). Ainsi, une représentation par *m-reps* consiste en une séquence de primitives médiales liées entre elles. Ces primitives sont appelées atomes médians. De cette manière, une forme est décomposée en sous-partie de sorte que chaque sous-partie possède un seul axe médian. Les sous-parties sont connectées entre elles par des liens "inter-partie". Enfin, chaque atome médian comprend l'information (position et épaisseur) concernant les frontières de ses plus proches voisins permettant de reconstruire la forme.

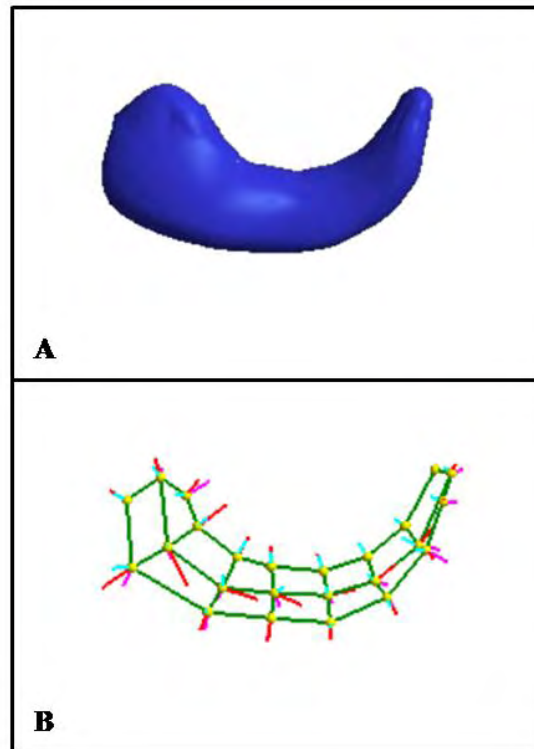


Figure 15 : Exemple de représentation d'une structure (A) par m-reps (B) (d'après <http://midag.cs.unc.edu/>)

3.1.2.2.1.3. Les descripteurs basés sur les déformations

Dans ce cas, l'objet est perçu comme le résultat de l'application de déformations à un objet initial. En effet, après avoir recalé de manière non rigide la forme d'entrée vers une image cible ou template, le champ de déformations qui en résulte et l'image cible peuvent être utilisés afin de reconstruire la forme originale et peuvent ainsi représenter la forme. Cette méthode de représentation est basée sur la méthode des éléments finis qui permettent la simulation du comportement dynamique d'un objet et suit l'idée développée par D'Arcy Thompson : les transformations des coordonnées de points caractéristiques correspondants entre différents objets peuvent expliquer leur similarité (153). La forme de l'objet est alors, à chaque instant, définie par un vecteur de déplacements. L'ensemble des composantes de chaque vecteur constitue le descripteur de la forme donnée et encode les compressions ou expansions locales (Figure 16). Ces descripteurs ne caractérisent donc pas la forme elle-même mais plutôt ses variations.

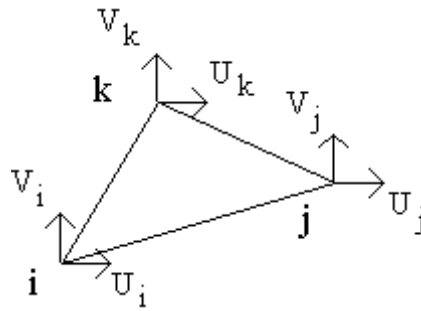


Figure 16 : Exemple d'ensemble des composantes de 3 vecteurs

Cette technique présente l'avantage d'être compatible avec différentes manières de représenter les formes.

3.1.2.2.2. *Techniques de mesure de changements de forme*

La forme de la structure cérébrale d'intérêt représentée, l'évaluation des changements de forme d'un objet par rapport à un objet de référence peut être réalisée de différentes manières, qui commencent cependant toutes par une première étape de normalisation spatiale des descripteurs. En effet, cette étape assure l'invariance des descripteurs ainsi que l'établissement d'une correspondance entre les éléments les constituant, nécessaire afin d'effectuer des comparaisons. Enfin, la dernière étape de l'analyse de forme nécessite la construction, à partir des descripteurs, d'un modèle discriminant les différences de forme entre deux populations.

Nous allons, dans cette partie, décrire les différentes méthodes utilisées afin d'étudier les changements de forme dans la SEP.

De nombreux auteurs se sont concentrés sur l'étude des changements de forme dans le cadre de pathologies cérébrales. Certains ont ainsi proposé une analyse de forme à partir de recalage sur un template par la méthode des champs déformables. Le champ de déformation permet d'encoder, au niveau individuel, la position relative de différentes structures cérébrales mais ne donne pas d'informations sur la localisation des régions présentant des formes différentes. Afin d'identifier ces différences locales de forme des équipes se sont concentrées sur l'analyse des gradients, ou déterminants. Ces derniers sont mesurés au niveau de chaque élément des champs de déformations (les Jacobi). Le déterminant du Jacobien fournit ainsi les facteurs d'agrandissement (s'il est supérieur à 1) ou de rétrécissement (s'il est inférieur à 1) de chaque voxel.

$$V(x, y, z) = \begin{pmatrix} V_1(x, y, z) \\ V_2(x, y, z) \\ V_3(x, y, z) \end{pmatrix} \longrightarrow J(x, y, z) = \begin{pmatrix} \frac{\partial V_1}{\partial x} & \frac{\partial V_1}{\partial y} & \frac{\partial V_1}{\partial z} \\ \frac{\partial V_2}{\partial x} & \frac{\partial V_2}{\partial y} & \frac{\partial V_2}{\partial z} \\ \frac{\partial V_3}{\partial x} & \frac{\partial V_3}{\partial y} & \frac{\partial V_3}{\partial z} \end{pmatrix}$$

$$\det(J) > 1 : \text{rectangle} \rightarrow \text{rectangle}$$

$$\det(J) < 1 : \text{rectangle} \rightarrow \text{rectangle}$$

Par cette méthode, chaque Jacobien représente un tenseur décrivant la position relative d'éléments voisins et la matrice Jacobienne décrit une carte des volumes des structures par rapport à une image de référence. L'analyse au niveau individuel des transformations déformables permet d'effectuer une analyse de forme entre sujets. Cependant ces méthodes doivent tenir compte de la grande dimension des transformations utilisées, ainsi que des problèmes quant à la sélection du template de référence et de la sensibilité de l'analyse par rapport à la position initiale de la structure.

L'analyse de forme à partir des déformations d'un échantillonnage dense de PDM 3D a été explorée une première fois par Cootes *et al.* (154). Inspirés par cette méthode Gerig *et al.* proposent une analyse de forme reposant sur l'utilisation d'harmoniques sphériques en tant que descripteur de forme, la méthode SPHARM, et étendent son application par l'utilisation du modèle PDM (155). En effet, la principale limitation de la méthode SPHARM seule réside dans le fait que, en plus de la nécessité d'une topologie sphérique de la structure étudiée, les coefficients utilisés pour représenter la forme ne soient pas intuitifs. Ainsi, l'échantillonnage de la surface sphérique s'effectue en subdivisant cette dernière en plusieurs triangles à partir de l'icosaèdre (Figure 17).

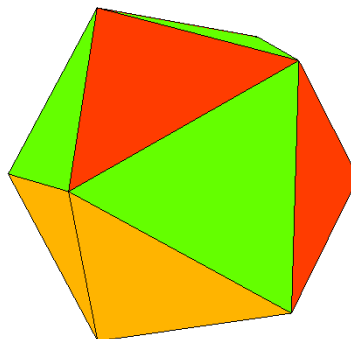


Figure 17 : Représentation d'une surface sphérique échantillonnée à partir d'un icosaèdre

Ces surfaces sous forme de maillages triangulaires sont alors alignées spatialement à l'aide d'une transformation linéaire, permettant ainsi d'avoir une correspondance entre les points caractéristiques

de surfaces des structures au sein de la population étudiée. Cette forme moyenne servira de forme de référence pour l'analyse. A chaque point de surface de l'objet et pour chaque sujet, un calcul de la carte des distances, représentant la distance euclidienne entre le point caractéristique et ce même point correspondant sur l'objet de référence, est réalisée. La comparaison statistique au niveau du groupe peut alors être effectuée en testant les distances locales mesurées à chaque point de surface.

De leur côté, Styner *et al.* (156) ainsi que Golland *et al.* (157) utilisent dans leurs études une analyse de la forme à partir de descripteurs tels que les M-reps. L'analyse des changements de forme est réalisée de manière similaire à la méthode précédente dans le sens où, dans un premier temps, une forme moyenne de référence est calculée au sein du groupe de sujets étudiés. La différence lorsqu'on utilise cette méthode réside dans le fait que lors de l'analyse, les deux propriétés de ce type de représentation qui sont la position et l'épaisseur sont comparées à l'image de référence de manière individuelle (Figure 18).

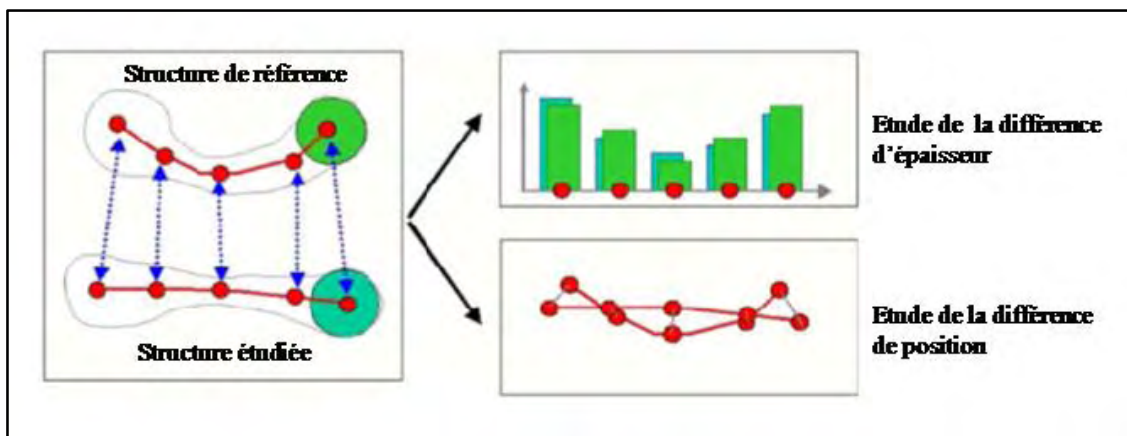


Figure 18 : Analyse de forme par la méthodes m-reps au niveau de l'hippocampe (Figure adaptée de Styner M. *et al.* (154))

Enfin, plus récemment, une nouvelle technique a été développée par Patenaude *et al.* (158) et est spécifique à l'étude des structures sous-corticales. La modélisation des objets sous forme de maillage permet en effet d'évaluer les différences de formes par mesure des déplacements auxquelles les vertex du maillage (i.e. l'apex des triangles composant le maillage) doivent être soumis afin de faire correspondre les objets à étudier à un modèle *a priori*. La forme de l'objet est donc représentée à partir de points caractéristiques mathématiques, classe de points typiquement utilisés pour la mise en correspondance, ces derniers étant basés sur des propriétés géométriques plutôt que sur des propriétés anatomiques (Figure 19).

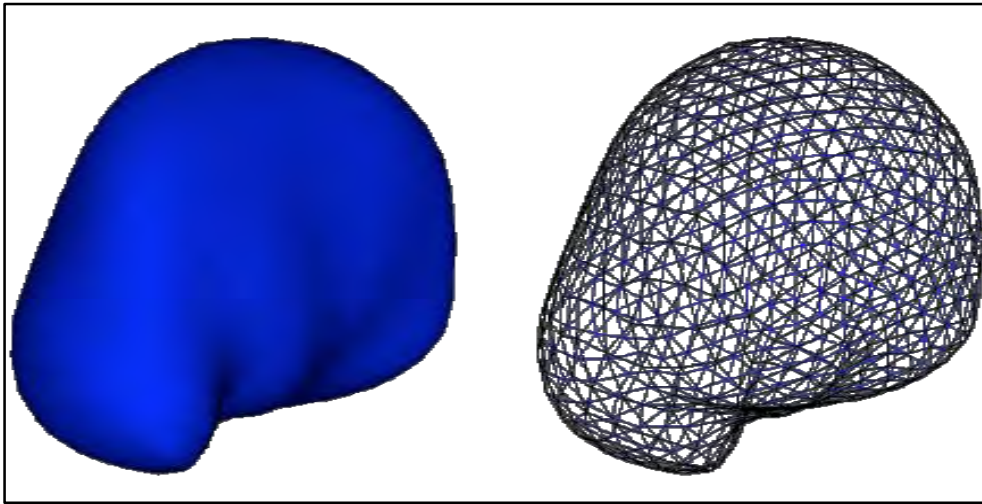


Figure 19 : Surface du thalamus (à gauche) et sa représentation sous forme de maillage triangulaire (à droite) d'après Patenaude *et al.* (158)

Il n'y a actuellement pas de consensus concernant la méthode à choisir pour l'analyse des changements de forme.

3.2. Analyses morphométriques et thalamus

3.2.1. Analyses volumétriques

L'atrophie est le reflet de perte de tissu probablement irréversible et progresse parallèlement à l'évolution de la SEP (159)(160)(105).

Pour des mesures volumétriques de niveau régional, la méthode préférentiellement utilisée est la méthode VBM. Dans cette maladie plusieurs études ont ainsi montré que la substance grise perdait plus de volume que la substance blanche (161)(162). L'une des explications est que les processus inflammatoires que l'on retrouve plus particulièrement au sein de la substance blanche, sont plus susceptibles d'y masquer, au moins en partie, l'effet de perte tissulaire. Concernant la distribution topographique préférentielle de l'atrophie au niveau de la SG des régions corticales et sous-corticales chez des patients de différents phénotypes, celle-ci intéresse souvent le thalamus tant dans la SEP-RR (163)(164), que dans la SEP-PP (69). En 2007, Houtchens *et al.* mettent en évidence une atrophie thalamique de 16,8 % chez 79 patients (dont 62 SEP-RR, 16 SEP-SP et 1 SEP-PP) et concluent sur la pertinence de l'utiliser en tant que biomarqueur du processus neuro-dégénératif de la maladie. De plus, chez des patients présentant un syndrome clinique isolé, il existe des preuves concernant le fait que la perte de volume thalamique est l'une des manifestations pathologiques les plus précoces et les plus importantes parmi les structures sous-corticales (59)(165)(166)(167)(168)(169)(170).

Deux études transversales combinant SMR et évaluations du volume du thalamus dans la SEP-RR (66) et la SEP-SP (53) ont estimé l'étendue de la perte neuronale thalamique à environ 30 à 35 % dans ces deux sous-groupes. La similarité de ces résultats par rapport à des groupes contrôles confirme la forte implication thalamique dans le processus pathologique de la SEP dès le début de la maladie.

Cependant, peu d'études ont comparé la distribution de perte de SG des différents phénotypes entre eux.

Ceccarelli et co-auteurs sont les premiers à regarder les changements de densité de la SG entre patients SEP et ont démontré que l'atrophie du thalamus est encore plus importante dans la SEP-SP que dans la SEP-RR et la SEP-PP (73).

Dans une étude longitudinale d'un an, Rocca *et al.* montrent que les pertes neuronales thalamiques interviennent surtout lors de la phase précoce de la maladie. Ils ont exploré les variations du volume thalamique normalisé des différents phénotypes (CIS, SEP-RR et SEP-SP) par rapport à des sujets contrôles et, alors qu'ils trouvent des différences significatives entre l'ensemble des patients SEP comparé aux contrôles ainsi que pour les patients CIS et les patients SEP-RR, il ne ressort aucune atrophie accumulée en un an chez les sujets SEP-SP toujours comparés aux contrôles (78). Ceci vient en complément d'études précédentes rapportant que dans la SG, seuls les noyaux gris centraux, et particulièrement le thalamus, présentent une atrophie dans les phases précoces des SEP-PP (70)(69).

3.2.2. Analyses de changements de forme

Très peu d'études ont porté sur l'analyse des changements de forme du thalamus dans la sclérose en plaques.

Tao et co-auteurs (171) ont étudié les changements morphologiques au niveau des structures sous-corticales de 88 patients atteints de SEP de forme rémittente à l'aide de la méthode d'analyse morphométrique basée sur les tenseurs (TBM). Ils trouvent ainsi une relation entre les atteintes de la SB et les changements des structures sous-corticales telles que le thalamus ($r = -0,56$; $p = 9,96 \times 10^{-9}$), le noyau caudé ($r = -0,31$; $p = 3,10 \times 10^{-3}$) et le putamen ($r = -0,50$; $p = 6,06 \times 10^{-7}$).

Enfin, récemment, Magon *et al.* ont mis en évidence une relation partielle entre des changements de forme de la partie antérieure du thalamus avec les déficits cliniques mesurés par l'échelle EDSS chez 188 sujets SEP de forme rémittente (172). Ils ont ainsi pu mettre en avant une relation partielle entre les changements de forme retrouvés au niveau de la partie antérieure du thalamus et le score EDSS.

3.3. Analyses morphométriques et évaluation thérapeutique

3.3.1. Analyses volumétriques et évaluation thérapeutique

Dans la SEP, l'IRM est bien plus sensible à l'activité de la maladie que ne le sont les évaluations cliniques des poussées. De ce fait, elle est largement utilisée pour évaluer la réponse à un traitement. De plus, les mesures IRM "non conventionnelles" se développent et sont utilisées pour comprendre les processus physiopathologiques tels que la démyélinisation et l'atteinte neuro-axonale, incriminées dans la progression du handicap des patients (173). Parmi ces techniques, la quantification de l'atrophie cérébrale est actuellement la plus utilisée et permet d'obtenir une mesure objective de la perte tissulaire globale.

Parmi les mesures volumétriques disponibles, celle qui permet d'évaluer le mieux l'atrophie cérébrale est la Fraction de Parenchyme Cérébral. Cette dernière est déterminée à partir de méthodes volumétriques automatiques basées sur la segmentation et a fait preuve d'une sensibilité ainsi qu'une fiabilité importante, ses coefficients de variation inter- et intra-opérateurs étant inférieurs à 0,5 % (146). Quelle que soit la technique de quantification utilisée, le volume du parenchyme cérébral est significativement diminué chez les patients porteurs de SEP par rapport aux sujets contrôles du même âge (174)(175)(176)(177)(178)(179)(180)(181).

De même, l'atrophie cérébrale, objectivée lors d'études longitudinales, est plus marquée chez les patients porteurs de SEP (atrophie cérébrale annuelle de 0,5 à 1 %) en comparaison aux sujets contrôles (0,1 à 0,3 %). Elle est détectée dès le début de la maladie (176)(182)(183)(184)(128)(180)(175) et semble plus marquée chez les patients SEP-SP que chez les SEP-RR (178)(185). En outre, elle semble correspondre à un processus continu tout au long de la maladie(186).

De plus, les mesures d'atrophie cérébrale à partir d'acquisitions IRM semblent pertinentes du point de vue clinique puisque ces dernières sont corrélées, bien que modérément, avec le handicap clinique présenté par les patients (52). Minneboo *et al.* ont également démontré que les taux d'atrophie sont plus importants chez les patients dont l'état clinique se dégrade par rapport à ceux cliniquement stables (187).

Il semblerait alors que la mesure de l'atrophie cérébrale globale soit adaptée pour une utilisation en tant que biomarqueur du processus neuro-dégénératif dans la SEP. Actuellement, 30 essais contrôlés randomisés (ECR) de phase II et III utilisent l'évaluation de l'atrophie cérébrale globale en tant que critère primaire ou secondaire (<https://clinicaltrials.gov/>). Récemment une méta-analyse a été menée concernant les essais cliniques randomisés impliquant des patients SEP de forme

rémittente et se déroulant au moins en deux ans (188). Elle a montré que l'effet de traitements sur l'atrophie cérébrale est corrélé à la progression du handicap ($R^2 = 0,48$) alors qu'au contraire cette progression du handicap n'est pas liée à l'effet des traitements sur les lésions actives identifiées à partir de l'IRM. De plus, les auteurs soulignent le fait que, lorsque les mesures de l'atrophie cérébrale et des lésions actives sont combinées, ces dernières permettent de mieux prédire l'effet des traitements ($R^2 = 0,75$). Enfin, il a été démontré que, lors de la prise d'agents modificateur de la maladie tels que l'interferon- β -1a, l'acétate de glatiramère, et le natalizumab, le taux d'atrophie cérébrale est ralenti (189)(190)(191)(192).

Cependant Zivadinov *et al.* ont montré que ce ralentissement de l'atrophie cérébrale, lorsqu'elle est mesurée de manière globale, peut être dissimulé durant la première année en raison d'une pseudo-atrophie causée par les effets anti-inflammatoires de ces traitements (114). Ce ralentissement peut aussi bien représenter un effet anti-inflammatoire agissant ainsi sur l'œdème associé à l'inflammation, qu'un autre mécanisme indépendant de l'inflammation et encore mal expliqué actuellement. L'atrophie cérébrale ne se révèle alors significative qu'au cours de la seconde année de traitement. En effet, les mesures globales d'atrophie cérébrale sont peu spécifiques aux processus physiopathologiques caractéristiques d'un type tissulaire et pèchent d'un manque de précision quant à leur localisation. La perte axonale n'est pas l'unique cause d'atrophie cérébrale qui peut, en effet, être liée à la perte de myéline elle-même, à une variation de la masse gliale, de l'inflammation et de la composition en eau des tissus. Alors qu'une poussée inflammatoire entraînera une augmentation du volume cérébrale, une diminution de la composition en eau ou de l'inflammation suite à un traitement, une déshydratation ou tout autre facteur sera responsable d'une diminution de ce volume cérébrale.

Il semblerait alors que l'évaluation de l'atrophie cérébrale globale pour mesure la progression de la neuro-dégénérescence ne soit pas un paramètre idéal pour évaluer la réponse de certains traitements lors d'études de courte durée (1 an ou moins) du fait des fluctuations volumétriques imputables au processus inflammatoire.

3.3.2.L'atrophie de la substance grise et l'évaluation thérapeutique

L'atteinte de la SG dans la SEP (193)(194)(195) quel que soit son phénotype (196). diffère selon la forme de la maladie présentée par les patients (197). La pertinence clinique de l'évaluation de l'atrophie de la SG a été mise en avant aussi bien lors d'études longitudinales que transversales. En effet, les résultats confirment qu'elle est corrélée avec les manifestations cliniques de la maladie, et plus particulièrement avec les déficits cognitifs (198)(199), et qu'elle pourrait également prédire

l'évolution clinique à long terme de la SEP (200). Enfin, Dalton *et al.* ont révélé en 2004 que chez les patients CIS, un taux élevé d'atrophie de la SG est corrélé à la conversion des patients vers une forme rémittente de la SEP (201).

Ainsi, certains essais cliniques récents utilisent la quantification de l'atrophie de la SG en tant que critère d'évaluation. Alors que Tiberio *et al.* (162) et Calabrese *et al.* (202) n'ont montré aucun effet thérapeutique, à un et deux ans, (que ce soit par l'interféron- β ou par l'acétate de glatiramère) sur le volume de la SG chez des patients SEP-RR, d'autres études ont révélées un effet positif des traitements. Zivadinov *et al.* ont en effet démontré un ralentissement du taux d'atrophie de la SG chez les patients SEP-RR traités par l'interféron- β -1a par rapport aux patients traités par le placebo (respectivement +0,2 versus -1,4 %, $p = 0,014$) dans un essai non randomisé (192). Un tel effet a également été retrouvé dans deux essais randomisés :

- d'une part à un an chez des patients SEP-RR suite au traitement par pioglitazone combiné à l'injection intramusculaire de l'interféron- β -1a en comparaison à un groupe placebo (respectivement -3,1 versus - 4,3 %, $p < 0,05$) (203) ;
- et d'autre part à deux ans chez des patients SEP-RR traités par injection intramusculaire d'interféron- β -1a par rapport à un groupe placebo (respectivement -0,31 vs. -0,69 %, $p = 0,032$) (204).

Actuellement, trois ECR de phase II utilisent cette mesure en tant que critère primaire ou secondaire (<https://clinicaltrials.gov/>).

Pour conclure, face aux limites de la mesure de l'atrophie cérébrale globale lors de l'évaluation de nouvelles thérapeutiques, l'étude de l'atrophie localisée au niveau de la substance grise se développe. Par ailleurs Filippi *et al.* suggèrent que la quantification de l'atrophie au niveau de structures stratégiques telles que le thalamus pourrait être encore plus pertinent que la mesure du volume de la substance grise dans son ensemble (37). Ils sont, par ailleurs, jusqu'à maintenant les seuls à utiliser l'atrophie mesurée au niveau du thalamus comme critère exploratoire (50) et ont trouvé que le volume du thalamus est significativement réduit à 12 et 24 mois, chez les patients SEP-RR traités par du laquinimod par rapport aux patients ayant reçu le placebo.

Partie Expérimentale

Chapitre 4. Analyses comparatives des changements de volume et de forme des structures sous-corticales.

Les analyses morphométriques (changements de volume et de forme) ont été menées sur deux populations distinctes de patients SEP en comparaison à des sujets contrôles appariés en âge et en genre :

- Population 1 : sujets de Rome ;
- Population 2 : sujets de Marseille.

Ainsi, une première étude a été réalisée sur des patients SEP de formes rémittente et secondairement progressive de la maladie (Rome) ; la seconde étude a, quant à elle, été effectuée sur des sujets présentant un Syndrome Clinique Isolé (SCI ou CIS pour Clinically Isolated Syndrom) et des patients présentant une forme rémittente précoce de la maladie (Marseille).

Dans chacune de ces études l'objectif était de mesurer et comparer les changements de volume et changements de forme au niveau des structures sous-corticales entre patients SEP et sujets contrôles.

4.1. Matériels et méthodes

4.1.1. Populations étudiées

4.1.1.1. Première étude : Population de Rome

La population étudiée correspond aux sujets hospitalisés dans le service de rééducation dédié aux patients atteints de SEP de l'Istituto di Recovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) de la fondation Santa Lucia située à Rome (Italie), dans le cadre d'un protocole mené pour évaluer l'effet de la rééducation physique et cognitive sur l'état clinique et l'activité fonctionnelle cérébrale au niveau des réseaux neuronaux en relation avec l'activité motrice des patients. Nous avons pu bénéficier de l'IRM réalisée dans le bilan de ces patients.

4.1.1.1.1. *Critères d'inclusion*

Trente patients porteurs de SEP confirmée suivant les critères de McDonald révisés en 2005 (205) et trente-huit sujets contrôles ont été inclus entre Janvier 2009 et Décembre 2011 dans le cadre du protocole. Ces patients ont été identifiés par un neurologue comme présentant, soit une forme rémittente, soit une forme secondairement progressive de la maladie, selon les critères de Confavreux et Thompson (206). Les critères d'inclusion pour l'hospitalisation comprenaient la présence d'au moins deux handicaps lors de l'évaluation neurologique.

4.1.1.1.2. *Critères d'exclusion*

Les patients, ayant, durant le mois précédant l'inclusion :

- présenté une manifestation clinique d'une poussée ;
- pris un traitement à base de stéroïdes ;
- présenté d'autres signes neurologique que ceux de la SEP ou tout autre handicap pouvant interférer avec les résultats de la rééducation physique et cognitive ;

ont été exclus du protocole.

De plus, afin d'obtenir deux groupes à comparer homogènes, une attention particulière a été portée sur l'âge et le genre de chacun des sujets.

4.1.1.1.3. *Population analysée*

Parmi les trente sujets SEP inclus, seules les données issues d'acquisitions IRM anatomiques de dix-neuf patients ont pu être comparées à celles de dix-neuf sujets contrôles appariés pour l'âge et le genre lors des analyses morphométriques afin de garder deux groupes homogènes et de taille identique.

L'évaluation clinique a été réalisée à l'aide des résultats des scores fonctionnels de Kurtzke, une évaluation de l'EDSS, menés par deux neurologues spécialisés dans le domaine. Ces derniers

n'étaient pas informés des résultats obtenus à l'Index de Barthel (BI : *Barthel Index*) et à l'Index de Mobilité de Rivermead (RMI : *Rivermead Mobility Index*). Pour la mesure de la fonction cérébrale, les patients ont été soumis à un ensemble de tests neuropsychologiques mis en œuvre par les neuropsychologues du service. À partir des résultats obtenus à l'évaluation des différents paramètres fonctionnels (PF) constituant le score EDSS, nous avons divisé ce score en deux sous-scores : l'EDSS moteur (correspondant à la moyenne du PF pyramidale et du PF tronc cérébral) et l'EDSS sensitif (correspondant à la moyenne des autres PF).

Les distributions des données démographiques et cliniques (âge, genre, EDSS, EDSS moteur et sensitif) des patients sont résumées dans le tableau ci-dessous (**Tableau 2**).

Données	Sujets contrôles n = 19	Sujets SEP n = 12 SEP-SP n = 7 SEP-RR	p-value
Âge			
Moyenne (écart-type) [ans]	57,4 (8,5)	56,7 (11,8)	n.s.
Médiane [max ; min] [ans]	54 [47 ; 72]	59 [41 ; 73]	
Genre (H:F)	7:12	7:12	
EDSS			
Moyenne (écart-type)	n.a.	6 (0,5)	n.a.
Médiane [max ; min]		6 [4,5 ; 7]	
EDSS moteur			
Moyenne (écart-type)	n.a.	3,7 (1,1)	n.a.
Médiane [max ; min]		4 [1 ; 5]	
EDSS sensitif			
Moyenne (écart-type)	n.a.	2,2 (1,2)	n.a.
Médiane [max ; min]		2 [0 ; 4]	

Tableau 2 : Données démographiques des sujets participant à la première étude (population de Rome). n.a. = non applicable ; n.s. = non significatif

4.1.1.2. Deuxième étude : population de Marseille

La population étudiée correspond aux sujets inclus dans un protocole d'étude des anomalies de la perfusion de la SG chez des patients SEP-RR. Cette étude a été menée à Marseille au Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale (CRMBM).

4.1.1.2.1. Critères d'inclusion

Les patients ont été diagnostiqués SEP-RR selon les critères révisés en 2010 de McDonald. Le diagnostic des patients CIS a été réalisé suite à l'apparition de symptômes caractéristiques d'une poussée de SEP. Les sujets contrôles ont, quant à eux, été inclus de manière prospective. Au moment de l'acquisition IRM, chaque patient a eu un examen neurologique global.

4.1.1.2.2. Critères d'exclusion

Des critères d'exclusion retenus identiques à ceux utilisés pour la population précédente ont été utilisés (**Partie 4.1.1.1.2.**).

Une fois encore, une attention particulière a été portée sur l'âge et le genre de chacun des sujets afin d'obtenir deux groupes appariés de taille identique.

4.1.1.2.3. Population analysée

Chacun des deux groupes étudiés est alors composé de dix-huit sujets et sont appariés pour l'âge et le genre.

L'évaluation clinique a été effectuée par un neurologue expérimenté et a permis de recueillir l'historique de la maladie ainsi que les scores EDSS et ceux du "*Multiple Sclerosis Functional Composite*" (MSFC). Ce score MSFC a été mesuré à partir de trois tests : une mesure chronométrée de marche sur 25 mètres, le "*Timed 25-foot walk*" (TW25) ; une mesure chronométrée de la fonction du bras, le "*9-hole peg test*" (le test de cheville de 9 trous [9HPT]) ; et une mesure de la vitesse de traitement de l'information, le Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT3)(207). Il permet une évaluation multidimensionnelle incluant une appréciation de la marche et de la dextérité manuelle associée à une estimation de fonctions cognitives telles que l'attention, de la mémoire de travail et des processus de rapidité. Les valeurs z-scores ont été calculées pour chacun de ces trois tests à partir des résultats obtenus par 19 sujets sains appariés suivant l'âge, le genre et le niveau d'éducation. Le calcul de la moyenne de ces z-scores a permis d'obtenir une valeur de z-score pour le test MSFC.

Les distributions des différentes données démographiques et cliniques (âge, genre, durée de la maladie, score EDSS et score MSFC) des patients sont résumées dans le **Tableau 3** ci-dessous.

Données	Sujets contrôles n = 18	Sujets SEP n = 6 SCI n = 12 SEP-RR	p-value
Âge			
Moyenne (écart-type) [ans]	33 (8,1)	32 (6,7)	n.s.
Médiane [max ; min] [ans]	32 [19 ; 45]	33 [19 ; 50]	
Genre (H:F)	4:14	4:14	
EDSS			
Moyenne (écart-type)	n.a.	1 (1,2)	n.a.
Médiane [max ; min]		1 [0 ; 5]	
MSFC			
Moyenne (écart-type)	n.a.	-1 (0,9)	n.a.
Médiane [max ; min]		0 [-2,5 ; 1]	
Durée de la maladie			
Moyenne (écart-type) [ans]	n.a.	3 (2,1)	n.a.
Médiane [max ; min] [ans]		3 [0 ; 8]	

Tableau 3 : Données démographiques des sujets participant à la seconde étude (population de Marseille). n.a. = non applicable ; n.s. = non significatif

4.1.2.Acquisitions des données

Concernant la première étude, des acquisitions d'images tridimensionnelles pondérées T1 (3D-T1) et FLAIR ont été effectuées sur une IRM MAGNETOM Allegra de Siemens (Erlanger, Allemagne) avec un champ magnétique de 3 Tesla et des gradients pouvant atteindre 40mT/m.

Concernant la deuxième étude, des acquisitions 3D-T1 et FLAIR, ont été effectuées sur une IRM MAGNETOM Véro de Siemens (Erlanger, Allemagne) avec un champ magnétique de 3 Tesla et des gradients pouvant atteindre 45mT/m.

Les paramètres utilisés lors de chacune des deux études sont résumés dans le **Tableau 4** ci-dessous.

	Rome		Marseille	
	3D-T1	FLAIR	3D-T1	FLAIR
Nombre de coupes	176	24	160	192
Plan	Sagittal	Axial	Sagittal	Sagittal
Résolution (mm)	1 x 1 x 1	1,1 x 1,5 x 5	1 x 1 x 1	1 x 1 x 1
Temps d'échos (ms)	2,4	109	2,98	311
Temps de répétition	7,92	8500	2300	5000
Temps d'inversion	910	2000	900	2200
Matrice (mm x mm)	256 x 224	256 x 256	256 x 256	256 x 256

Tableau 4 : Paramètres d'acquisitions IRM utilisés lors de chacune des deux études (Rome et Marseille)

4.1.3. Traitement des données

4.1.3.1. Analyses d'images

L'analyse des images issues des acquisitions réalisées lors des deux études a été effectuée à l'aide d'outils mis à disposition par le "FMRIB Software Library" (FSL) version 4.9 (208), Matlab version R2012b et l'outil "Lesion Segmentation Tool" (LST) version 1.2.3 (209).

FSL est un logiciel en accès libre sur internet (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) fournissant de nombreux outils d'analyse d'images IRM cérébrales et dont les performances en font un programme très largement utilisé dans le cadre de la SEP.

L'outil LST est également disponible en accès libre et a été initialement développé pour la segmentation de lésions en hyper-signal sur les séquences pondérées T2 observées chez les patients atteints de SEP. Cette technique présente l'avantage d'être un algorithme de segmentation automatique et a été validée par Schmidt *et al.* en 2012 lors d'une étude comparant les résultats obtenus grâce à LST avec ceux obtenus par segmentation manuelle (209).

Au cours de cette étude, nous avons évalué l'atteinte morphologique cérébrale —à différents niveaux— et l'avons corrélé à son impact clinique dans les deux populations. Nous avons ainsi mesuré l'atteinte des différents compartiments tissulaires (SB, SG et parenchyme cérébral) et celle des structures sous-corticales parallèlement à l'atteinte de la substance blanche.

4.1.3.1.1. Techniques de quantification de volume

4.1.3.1.1.1. Mesure du volume lésionnel

Le volume des lésions de la substance blanche, hyper-intenses sur une image pondérée T2 (VL-T2), a été déterminé à l'aide de LST. Il s'agit d'une toolbox de SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). L'algorithme a été programmé sous MATLAB

(www.mathworks.de/products/matlab/). Cette segmentation est réalisée à partir d'images FLAIR et 3D-T1 en trois étapes principales (Figure 20) :

Correction des hétérogénéités de champ et recalage spatial

Les étapes de pré-traitement des images FLAIR et 3D-T1 ont été réalisées à partir de SPM8 et de l'outil VBM8. Elles ont été menées suivant la méthode développée par Ashburner et Friston (210) et consistent en :

- l'application d'une correction des hétérogénéités de champ des images 3D- T1 et FLAIR ;
- un recalage des images FLAIR dans l'espace du T1 à l'aide d'une normalisation spatiale en deux étapes : un recalage linéaire (tient compte des différences majeurs de forme et position de la tête des patients) et un recalage non-linéaire (tient compte des différences anatomiques). En effet, l'algorithme mesurant ce volume lésionnel en se basant sur des données multimodales (T1 et FLAIR), il est alors nécessaire que ces différentes modalités soient placées dans le même espace (ici l'espace du T1). De plus, l'algorithme exige l'utilisation d'un atlas probabiliste. Pour utiliser les informations fournies par cet atlas, il faut le placer dans le même repère que les images (3D-T1) du patient par l'application de transformations inverses non-linéaires (ces dernières étant calculées en recalant les images T1 dans le référentiel du MNI) ;
- la segmentation des images pondérées T1 en trois classes de tissus cérébraux (SB, SG, LCR) afin d'obtenir une carte d'estimation du volume partiel (Partial volume estimation label map, PVE-label map).

Obtention de cartes de probabilité lésionnelle

Les distributions d'intensité des images FLAIR sont ensuite calculées pour chacune des trois classes afin de déterminer les voxels atypiques ("outliers") par rapport à un modèle statistique d'images cérébrales "normales" et de les considérer comme étant des lésions SEP. Ces "outliers" sont pondérés en fonction de leur probabilité spatiale d'appartenance à la SB, aboutissant à la création de 3 classes de carte de probabilité de lésions (B_{WM} , B_{GM} , B_{CSF}). Ces dernières seront alors sommées afin de n'obtenir qu'une seule et unique carte de probabilité de lésions B.

Segmentation des lésions

Une version binarisée de B_{GM} (L_{init}) est utilisée pour initier l'algorithme de segmentation par croissance de régions. Cette carte est construite à partir de la carte de probabilité de lésions de la SG B_{GM} à laquelle on applique un seuil $\kappa=0.3$ en tant que limite pour obtenir L_{init} . Les voxels avoisinants sont alors analysés et considérés comme "outliers" ou non par un processus itératif en utilisant la carte de probabilité de lésions B comme cible. Le seuil κ a été déterminé après évaluation visuelle des cartes obtenues suite à l'application de différents seuils (de 0 à 1 par incrémentation de 0,5).

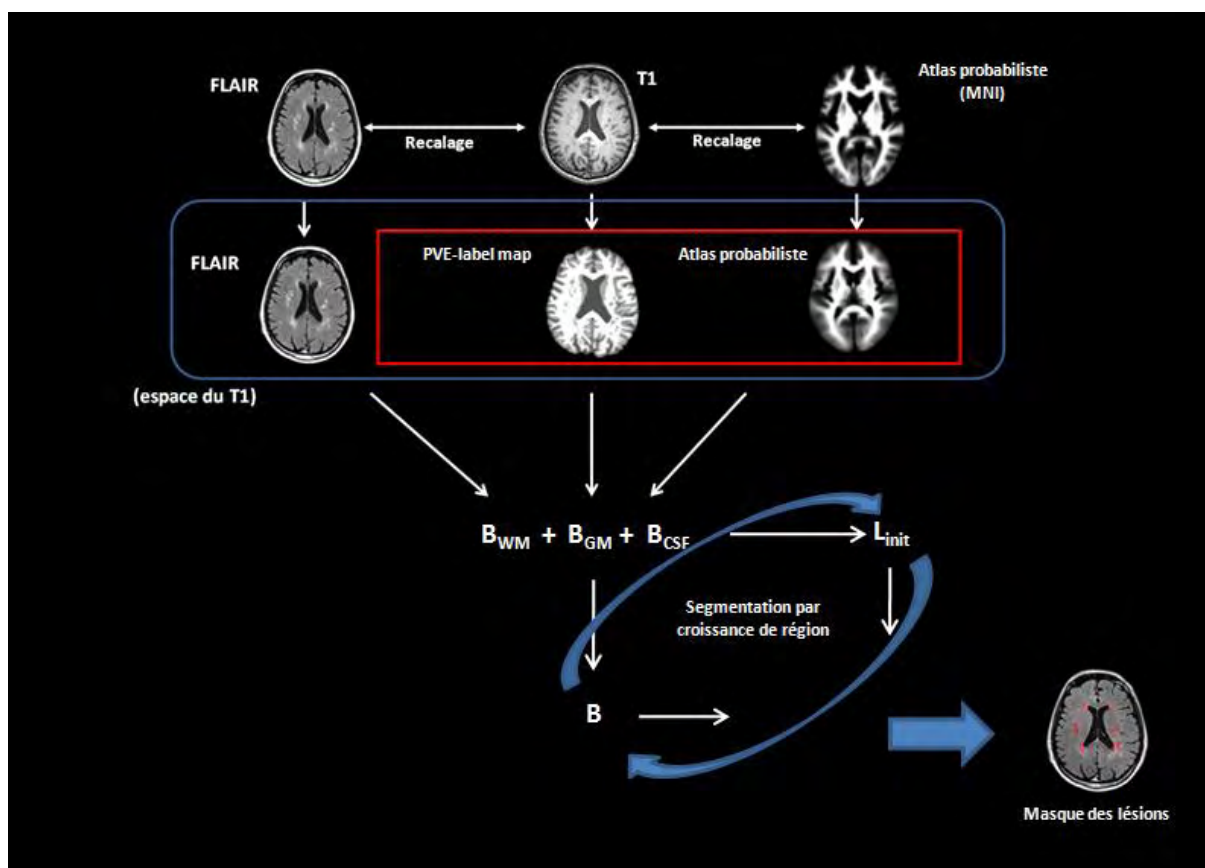


Figure 20 : Représentation de la méthode de segmentation et de création de masque des lésions utilisée par l'outil LST d'après Schmidt *et al.* (209)

Les volumes lésionnels T2 (en mL) fournis par LST ont été calculés dans l'espace natif et ont été normalisés par rapport au volume intracrânien (nVL-T2) afin de pouvoir réaliser une étude comparative entre sujets.

4.1.3.1.1.2. Mesures de la fraction de parenchyme cérébral (BPF), de la fraction de substance grise (GMF), de la fraction de substance blanche (WMF) et de la densité de la substance grise.

À partir des images 3D-T1, nous avons effectué une mesure des éléments suivants : volume de la substance blanche, volume de la substance grise et volume du parenchyme cérébral.

Prise en compte des lésions de la SB

Ces mesures volumétriques peuvent cependant être influencées par la présence de lésions au niveau de la substance blanche. En effet, il est alors possible que ces lésions entraînent une mauvaise classification de la SG et de la SB lors de l'étape de segmentation des différents types de tissus cérébraux (211). Ainsi il est nécessaire de réduire cet effet avant même d'initier la segmentation. Nous avons réalisé cette correction grâce à l'outil Lesion filling (issu de la toolbox LST, SPM8).

Brièvement, l'algorithme est inspiré de la méthode proposée par Chard *et al.* (211), c'est à dire qu'il construit, à partir des cartes d'estimation de volume partiel des images pondérées T1 (PVE-label T1 map) et des images 3D-T1, une image 3D du signal de la SB dont la distribution du signal a été ré-échantillonnée à l'aide de la moyenne et de l'écart-type de la distribution du signal de la SB d'apparence normale. Enfin, l'algorithme attribue au niveau des lésions identifiées dans l'image originale une nouvelle valeur d'intensité correspondant à celle localisée au même endroit sur l'image synthétisée. De cette manière nous obtenons pour chaque sujet une nouvelle image "lesion-filled" 3D-T1 (Figure 21).

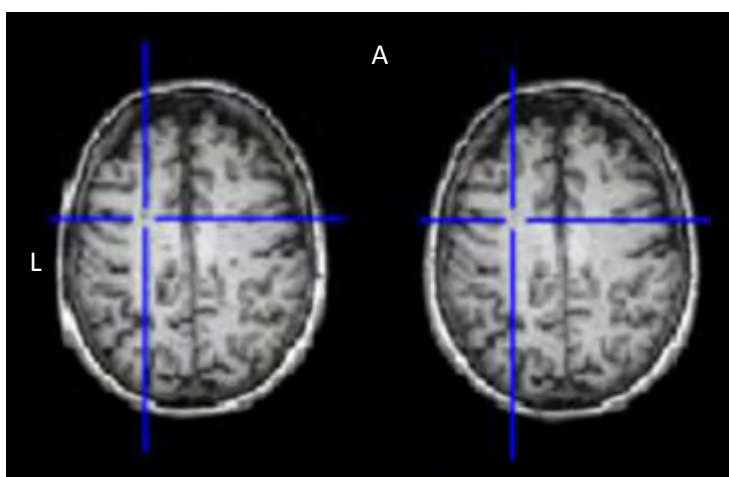


Figure 21 : Exemple d'une coupe avant (à gauche) et après (à droite) application de l'algorithme "*Lesion filling*"

MÉTHODE SIENAX

L'évaluation des volumes des trois compartiments a été réalisée à l'aide du module «*Structural Image Evaluation, using Normalisation, of Atrophy* » spécifique aux études transversales (SIENAX)(212). Il s'agit d'un outil du logiciel FSL (208). Il permet de mesurer de façon entièrement automatisée le volume cérébral à partir d'images anatomiques pondérées T1.

Les valeurs des volumes des trois compartiments tissulaires sont obtenues à la suite de différentes étapes :

- La segmentation du cerveau et de la voûte crânienne par l'algorithme "*Brain Extraction Tool*" (BET) (140). Ce dernier est issu de la bibliothèque FSL ;
- La création de masques du volume cérébral (Figure 22) ;

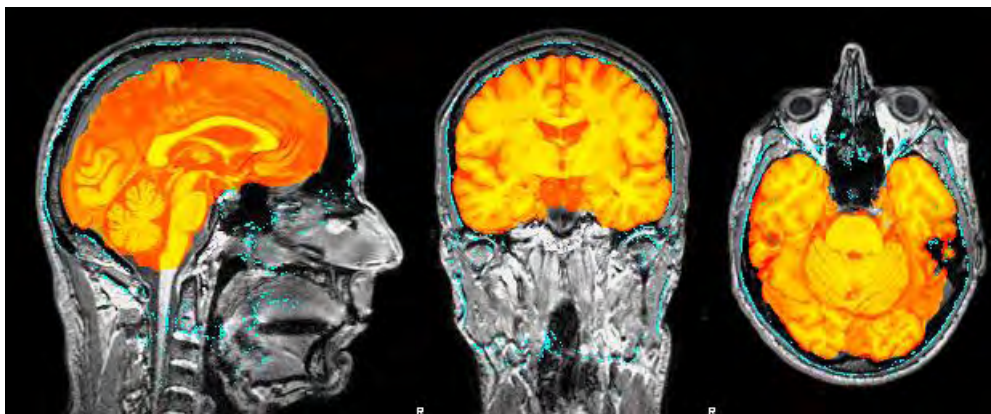


Figure 22 : Exemple de masque du parenchyme cérébral obtenu à partir de l'algorithme BET

- Un recalage linéaire de ces masques dans le référentiel du MNI à l'aide de l'outil « *FMRIB's Linear Image Registration Tool* » (FLIRT) de FSL. Ce dernier est effectué en se repérant aux éléments de la voûte crânienne. La mesure de similarité utilisée est celle de l'information mutuelle normalisée, mesure de référence en recalage d'image multimodale (213) ;
- La segmentation des trois compartiments tissulaires par « *FMRIB'S Automated Segmentation Tool* » (FAST). Cet algorithme, également issu de la bibliothèque FSL, a été décrit plus tôt dans la **Partie 3.1.1.3.**

Nous obtenons alors des masques des compartiments tissulaires à partir desquels nous pouvons en extraire leurs volumes. Les résultats sont donnés dans l'espace natif ainsi que normalisés par rapport à la taille du crâne (Figure 23).

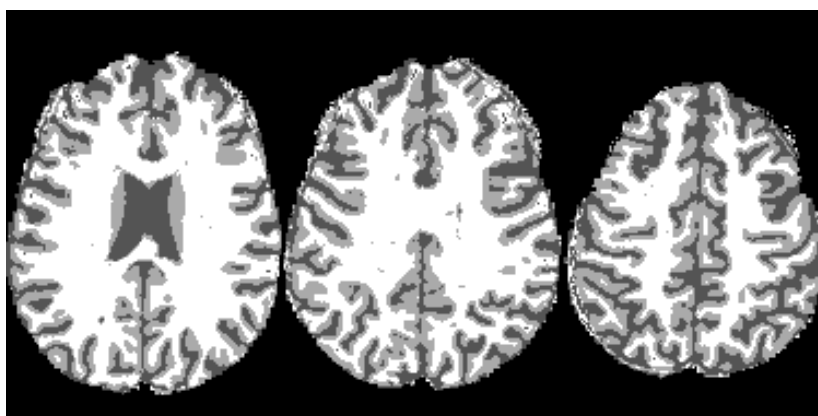


Figure 23 : Exemple de masques des différents compartiments tissulaires obtenus par application de l'algorithme FAST

La BPF est une mesure très utilisée afin de normaliser les valeurs des volumes chez les patients SEP (214). Elle est définie comme le ratio entre le volume du parenchyme cérébral et le volume intracrânien total. Ce volume intracrânien correspond au volume du parenchyme cérébral mesuré après application de l'algorithme BET.

Nous utiliserons cette méthode de normalisation afin de comparer, entre les deux groupes de sujets, les valeurs des volumes des trois compartiments : BPF, WMF et GMF.

Avec,

$$BPF = \frac{SG + SB}{SG + SB + LCR} ; WMF = \frac{SB}{SG + SB + LCR} ; GMF = \frac{SG}{SG + SB + LCR}$$

Analyse de la densité de SG

Afin de mesurer, voxel à voxel, des changements de densité au niveau de la substance grise entre les patients SEP et les sujets contrôles, nous avons utilisé le module « *Voxel Based Morphometry* » (VBM) disponible sur FSL (215) en appliquant la méthode optimisée de VBM (132) (Figure 24):

- la segmentation de la SG de chaque image "lesion-filled" 3D-T1 ;
- le recalage des images de la SG par une transformation non linéaire dans le référentiel MNI ;
- la construction d'un référentiel spécifique à l'étude à partir des images de SG segmentées ;
- le recalage des images (dans l'espace des sujets) de la SG dans ce référentiel spécifique à l'aide de transformations non-linéaires. Ces transformations sont alors « modulées » à l'aide des Jacobiens du champ de déformations précédemment créé. En effet, si le recalage était effectué parfaitement, toutes les différences entre SB et SG seraient compensées. C'est pourtant cette différence que l'on cherche à mettre en avant avec VBM. L'information apportée par les Jacobiens nous permet de conserver les différences structurales entre les deux groupes ;
- le lissage des images à l'aide d'un kernel Gaussien dont le sigma a été fixé à 3 mm (LMMH≈6,9 mm) ;
- la comparaison —voxel à voxel— des intensités des voxels entre les deux groupes.

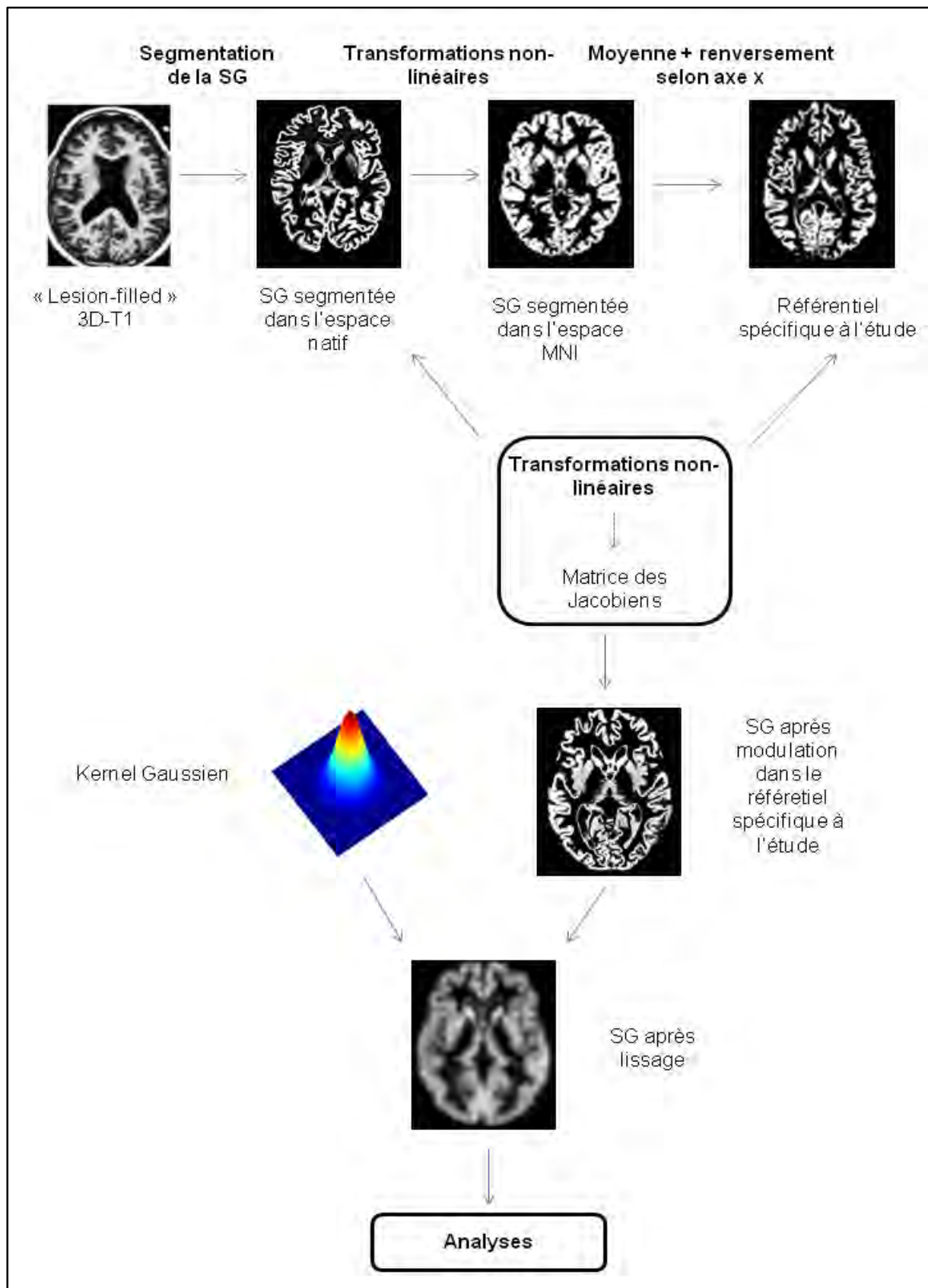


Figure 24 : Méthode optimisée de VBM utilisée d'après Good *et al.* (132)

4.1.3.1.1.3. Mesures volumétriques au niveau des structures sous-corticales

Afin d'effectuer des mesures au niveau des noyaux gris centraux, nous avons utilisé l'outil de segmentation automatique « *FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool* » (FIRST) (216) issu du logiciel FSL. Ce dernier a été décrit plus tôt dans la **Partie 3.1.1.3.**

Pour chaque sujet et chaque hémisphère, nous avons ainsi segmenté -à partir des images 3D-T1- le volume de l'hippocampe, du noyau caudé, du putamen, du pallidum et du thalamus (**Figure 25.A.**). Nous avons ensuite extrait de ces segmentations la valeur absolue de leurs volumes.

Afin de pouvoir effectuer des comparaisons statistiques de ces volumes, entre les différents groupes, il a été nécessaire de les normaliser. Pour ce faire, nous avons utilisé le volume intracrânien de chaque sujet. Nous avons ainsi pu éliminer le biais apporté par les différences inter-sujet du volume cérébral, ce dernier dépendant de la taille du crâne du sujet concerné voire de la taille du patient. Enfin, nous avons déterminé, pour chaque sujet et chaque hémisphère, les volumes normalisés des différentes structures sous-corticales selon :

$$NIV = \frac{\text{Volume absolu}}{\text{Volume intracrânien}}$$

Avec NIV, le volume normalisé par rapport au volume intracrânien (*Normalized to Intracranial Volume*).

4.1.3.1.2. Techniques de quantification de changements de forme

L'analyse des différences concernant la forme des structures sous-corticales a également été effectuée à l'aide de l'algorithme FIRST. Comme nous l'avons vu dans la **Partie 3.1.2.2.2.**, FIRST modélise chaque structure sous la forme d'un maillage. Il est alors possible de mesurer les déplacements auxquels sont soumises les surfaces des structures de chaque sujet pour les faire correspondre à la forme d'une structure moyenne spécifique à l'étude (**Figure 25.B.**).

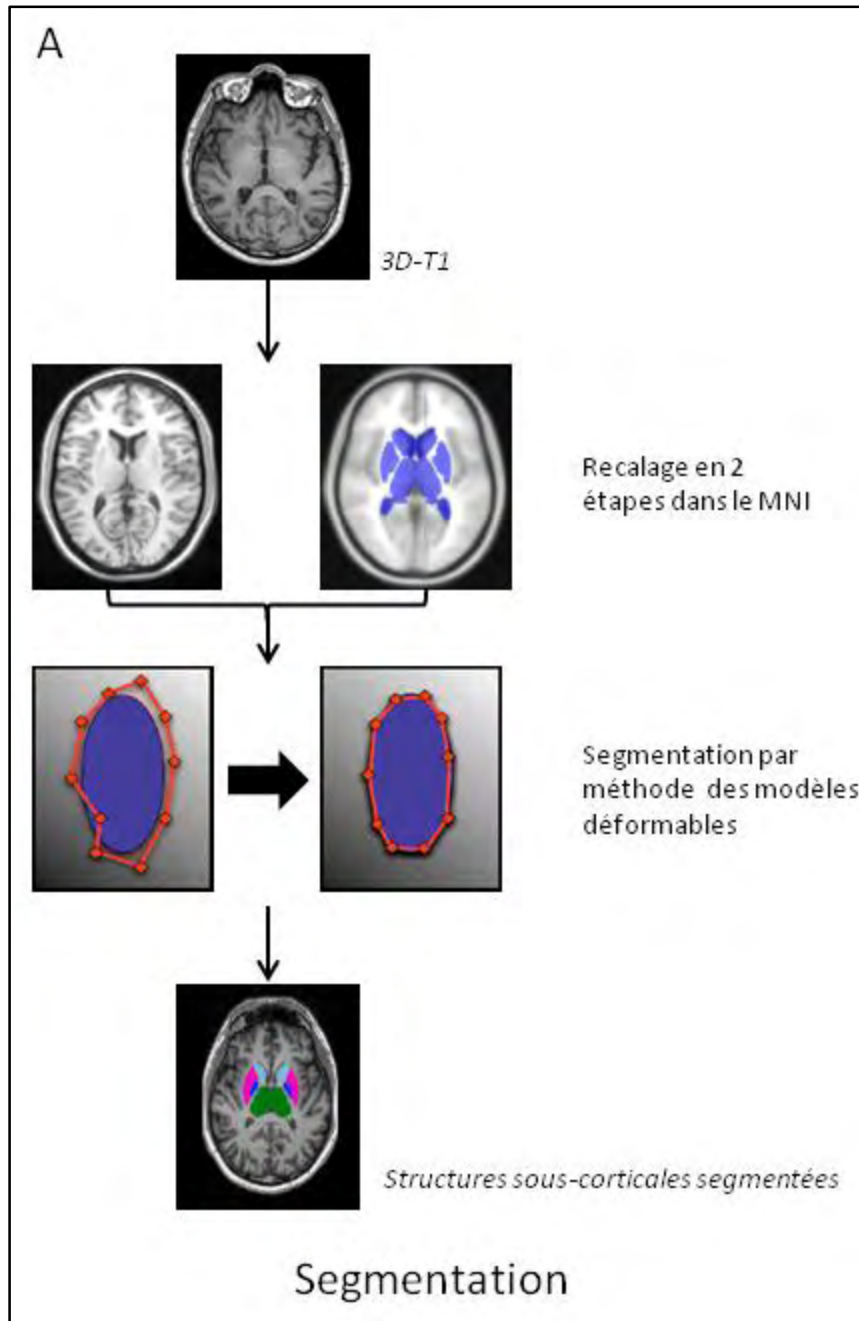
Des valeurs positives de déplacement correspondent à une déformation de la surface dans le sens d'une dilatation de la structure alors que des déplacements négatifs correspondent à une déformation dans le sens d'une compression de cette même structure.

A partir de ces mesures de déplacements, nous avons ainsi pu calculer, voxel à voxel, au niveau de chacun des deux groupes (**Figure 26**),

- la moyenne et l'écart type des déplacements ;
- la moyenne et l'écart type des déplacements négatifs ;
- la moyenne et l'écart type des déplacements positifs.

Ces mesures ont été réalisées au niveau des structures sous-corticales présentant un volume significativement diminué chez les sujets atteints de SEP par rapport aux sujets contrôles. Elles

permettent de localiser, au sein de chacun des groupes, les régions de ces structures affectées par des déplacements dont les valeurs sont, en moyenne, les plus élevées et donc les régions affectées par des modifications de forme dans un sens donné les plus importantes.



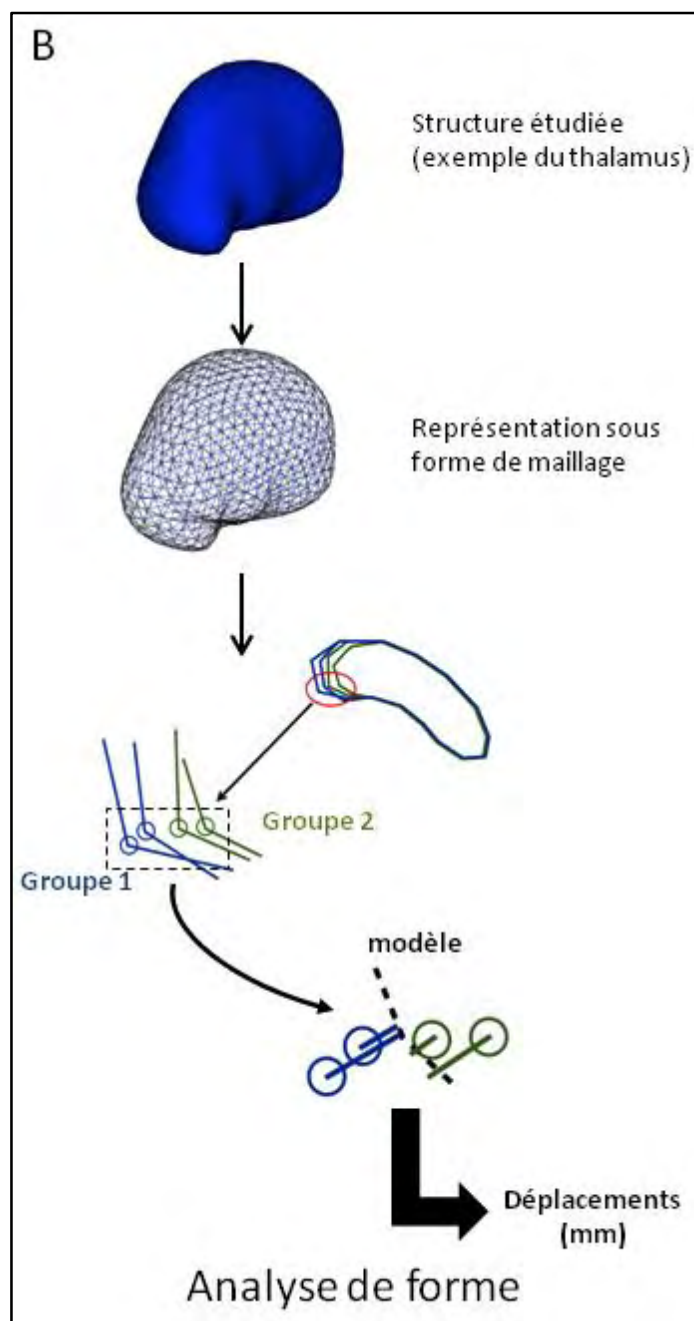


Figure 25 : Méthode de segmentation (A) et d'analyse de forme (B) à partir de FIRST (FSL)

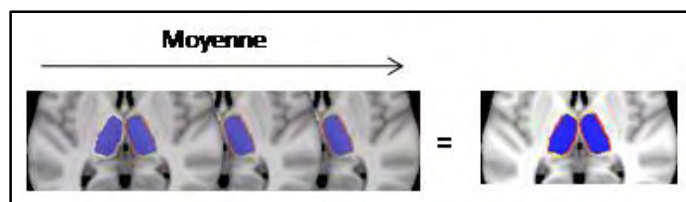


Figure 26 : Exemple de calcul, voxel à voxel, des déplacements moyens mesurés chez les patients SEP

Enfin, de manière à pouvoir effectuer des comparaisons voxel à voxel des déplacements entre les deux groupes de sujets, les surfaces (sous forme de maillage), initialement reconstruites dans l'espace natif du sujet, ont dû être recalées à l'aide d'une transformation rigide (linéaire) dans l'espace du MNI. Du fait du maintien, par FIRST et pour tous les sujets, d'une correspondance entre les vertex, nous avons alors pu analyser les variations de la forme des structures sous-corticales entre les deux groupes de sujets en comparant la position de ces vertex entre les sujets.

Afin d'extraire, la valeur moyenne ainsi que l'écart-type des déplacements significatifs, pour chacun des sujets, nous avons :

- créé un masque de la surface de la structure affectée par ces changements significatifs de forme ;
- multiplié ce masque par les cartes individuelles de déplacements afin d'obtenir des cartes des déplacements significatifs.
- Calculé, sur l'ensemble de la structure, la moyenne et l'écart-type de ces déplacements significatifs.

4.1.3.2. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à partir du logiciel Statistica® (V8.0; Statsoft Inc., Tulsa, OK, U.S.A.). Une analyse préalable des données a été réalisée pour chacune des mesures à l'aide du test de Shapiro-Wilk afin de connaître la nature —normale ou non— de leurs distributions et ainsi connaître la nécessité d'utilisation de tests paramétriques ou non paramétriques.

4.2. Résultats

4.2.1. Première étude : population de Rome

4.2.1.1. Analyses de changements de volume

Les résultats des différentes analyses volumétriques sont résumés dans le **Tableau 5**.

4.2.1.1.1. *Mesures du volume des différents compartiments tissulaires*

Les différences en termes de BPF, WMF et de GMF ont été mesurées à l'aide d'une analyse MANOVA de dimension 3 (WMF-GMF-BPF) à un seul facteur (sujets contrôles - patients SEP).

Nous avons alors observé une interaction significative entre les mesures et le groupe : $F(2, 72) = 58,7$; $p < 0,05$ (**Figure 27**).

Grâce au test pour comparaisons multiples HSD Tukey, nous constatons que cette interaction est due aux différences, entre les 2 groupes, des valeurs de GMF et de WMF ($p < 0,001$).

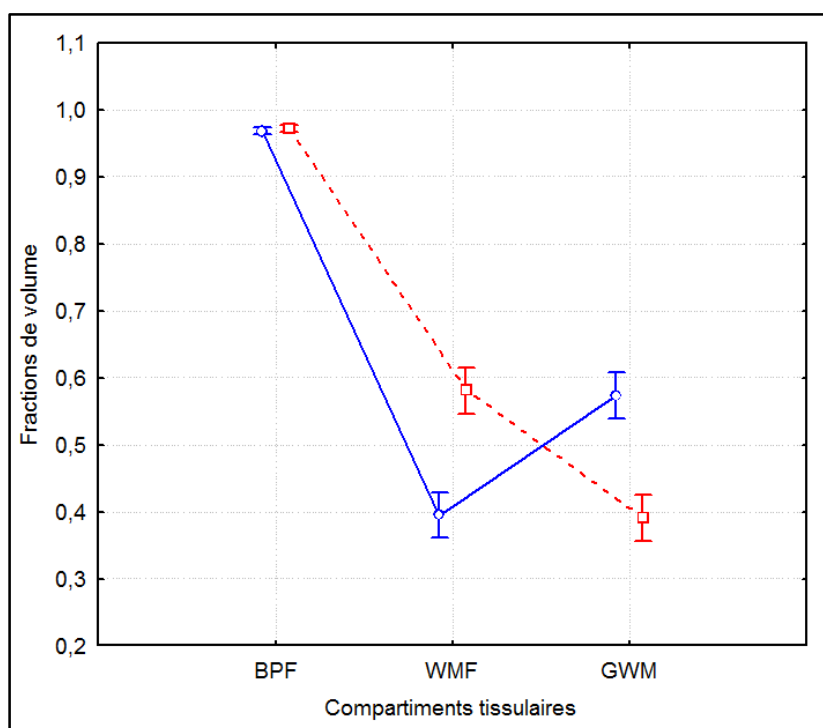


Figure 27 : Fractions de volume des différents compartiments tissulaires chez les sujets contrôles (en bleu) et les sujets atteints de SEP (en rouge)

Lorsque nous comparons les valeurs obtenues au sein de chaque groupe, nous pouvons constater que la valeur de la WMF est plus importante chez les sujets SEP par rapport aux sujets contrôles. L'effet inverse est observé pour la GMF (**Figure 28**).

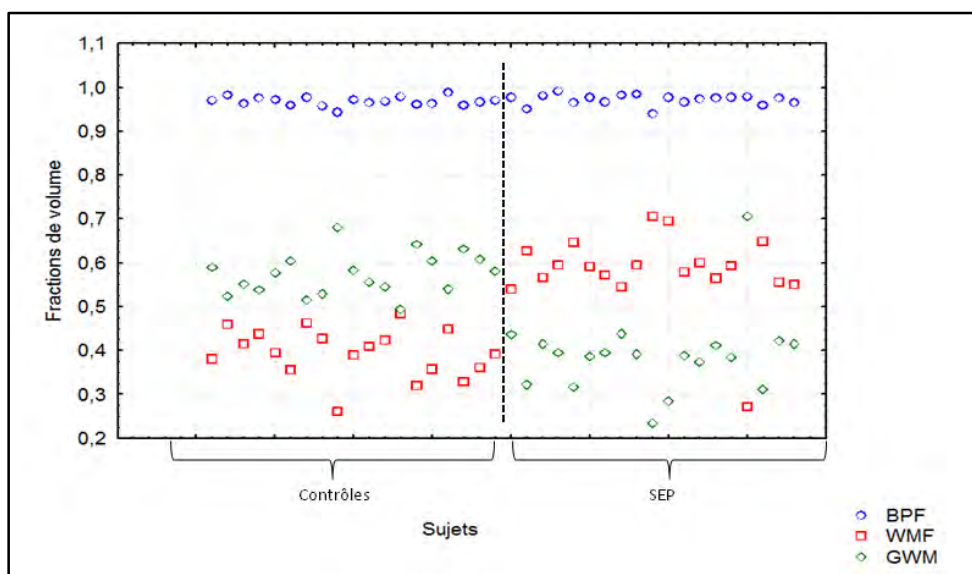


Figure 28 : Fractions de volume des différents compartiments tissulaires au sein de la population

4.2.1.1.2. Analyse de la densité de SG

Les résultats de l'analyse VBM ont révélé une diminution significative de la densité de la SG entre les patients SEP et les sujets contrôles seulement au niveau du putamen et du noyau caudé (et plus particulièrement au niveau de l'hémisphère gauche) ainsi qu'au niveau du thalamus droit. Les résultats n'ont permis d'identifier aucune différence significative au niveau des régions corticales (Figure 29).



Figure 29 : Résultats de l'analyse VBM

4.2.1.1.3. Mesures volumétriques au niveau des structures sous-corticales

Afin de comparer les valeurs de NIV entre les sujets atteints de SEP et les sujets contrôles, nous avons utilisé une MANOVA de la forme : structures (les 6 structures sous-corticales) X hémisphère cérébral (Gauche-Droite) X groupes (Sujets contrôles-Patients SEP).

Nous avons alors observé une interaction significative entre les groupes et les structures, $F(5, 180) = 10,793$, $p < 0,001$.

N'ayant pas retrouvé d'effet significatif concernant l'hémisphère au sein duquel se trouvent les structures, nous avons alors moyenné les volumes des structures droite et gauche pour n'avoir qu'une valeur par structure et limiter ainsi le risque d'erreur causée par les comparaisons multiples.

Grâce à un test pour comparaisons multiples HSD Tukey, nous avons constaté que cette interaction significative est due aux différences, entre les 2 groupes, concernant les NIV du thalamus et du putamen ($p < 0,001$).

Nous pouvons remarquer que les valeurs de NIV du thalamus et du putamen sont inférieures chez les patients atteints de SEP par rapport à celles des sujets contrôles (Tableau 5).

Structures		Sujets contrôles	Patients SEP	p-value
NIV Structures sous-corticales <i>Moyenne \pm écart-type ($\times 10^3$)</i>	Noyau accumbens	$0,33 \pm 0,09$	$0,29 \pm 0,13$	n.s.
	Putamen	$4,10 \pm 0,38$	$3,44 \pm 0,70$	<0,001
	Noyau caudé	$2,86 \pm 0,33$	$2,73 \pm 0,45$	n.s.
	Pallidum	$1,57 \pm 0,19$	$1,47 \pm 0,41$	n.s.
	Thalamus	$7,01 \pm 0,60$	$6,11 \pm 0,69$	<0,0001
	Hippocampe	$3,11 \pm 0,55$	$2,80 \pm 0,45$	n.s.
<hr/>				
VL-T2 normalisé <i>Médiane [min ; max] ($\times 10^3$)</i>	cerveau entier	n.a.	8,4 [0 ; 57,8]	n.a.
<hr/>				
Fraction	BPF	96,7 [94,3 ; 98,7]	97,6 [93,9 ; 99,0]	n.s.
	WMF	39,5 [26,2 ; 48,5]	59,1 [27,2 ; 70,5]	<0,001
	GMF	57,7 [49,3 ; 68,1]	39,1 [23,4 ; 70,6]	<0,001

Tableau 5 : Résultats des analyses volumétriques menées sur la population de Rome. n.a. = non applicable ; n.s. = non significatif

4.2.1.2. Analyses des changements de forme

Localisation des changements de forme significativement différents entre les deux groupes

Afin de comparer, entre les deux groupes, les déplacements de surface mesurés à l'échelle du vertex, nous avons utilisé des tests de permutations à l'aide d'un algorithme issu du logiciel FSL : randomise (217). De plus, chaque vertex est analysé de manière indépendante à l'aide d'une méthode

permettant de tenir compte de la correction pour comparaison multiple : la méthode "*Threshold-Free Cluster Enhancement*" (TFCE) (217).

Afin de pouvoir interpréter localement les différences significatives, les résultats sont affichés sur une surface en trois dimensions représentant la structure sous-corticale.

Les résultats aux tests de permutations ont montré que les patients SEP présentent des valeurs de déplacements des vertex significativement inférieurs par rapport aux sujets contrôles (c'est-à-dire : $\text{déplacement}_{\text{sujets SEP}} < \text{déplacement}_{\text{sujets contrôles}}$) et cela au niveau de toutes les structures sous-corticales étudiées (**Figure 30**).

Lorsque l'on regarde l'étendue de la surface des structures présentant des changements significatifs, il est notable que les structures ne sont pas affectées dans les mêmes proportions par ces changements de forme (**Tableau 6**).

Structures	Pourcentage (%)
Noyau accumbens	10,2
Putamen	87
Noyau caudé	28,3
Pallidum	46,7
Thalamus	97,7
Hippocampe	29,4

Tableau 6 : Proportion de surface affectée par des changements significatifs de forme

Extraction, pour chaque sujet, de la moyenne des déplacements significatifs des différentes structures sous-corticales

Les mesures faites au niveau des hémisphères droit et gauche étant corrélées, nous avons utilisé leurs valeurs moyennes.

Les déplacements significatifs moyens de la surface des différentes structures sous-corticales calculés à l'échelle du groupe sont résumés dans le **Tableau 7**.

Déplacements (mm)	Sujets Contrôles Médiane [min ; max]	Patients SEP Médiane [min ; max]
Thalamus	0,13 [-0,74 ; 0,79]	-0,14 [-1,20 ; 0,60]
Putamen	0,17 [-0,91 ; 0,97]	-0,20 [-1,53 ; 0,82]
Noyau caudé	0,11 [-0,12 ; 0,54]	-0,26 [-0,75 ; 0,48]
Pallidum	0,12 [-0,30 ; 0,73]	-0,30 [-1,07 ; 1,07]
Noyau accumbens	0,38 [-0,77 ; 0,64]	-0,09 [-1,54 ; 0,79]
Hippocampe	0,34 [-1,24 ; 0,73]	-0,16 [-1,08 ; 1,08]

Tableau 7 : Déplacements significatif moyens mesurés au niveau des différentes structures sous-corticales chez les sujets contrôles et les patients SEP

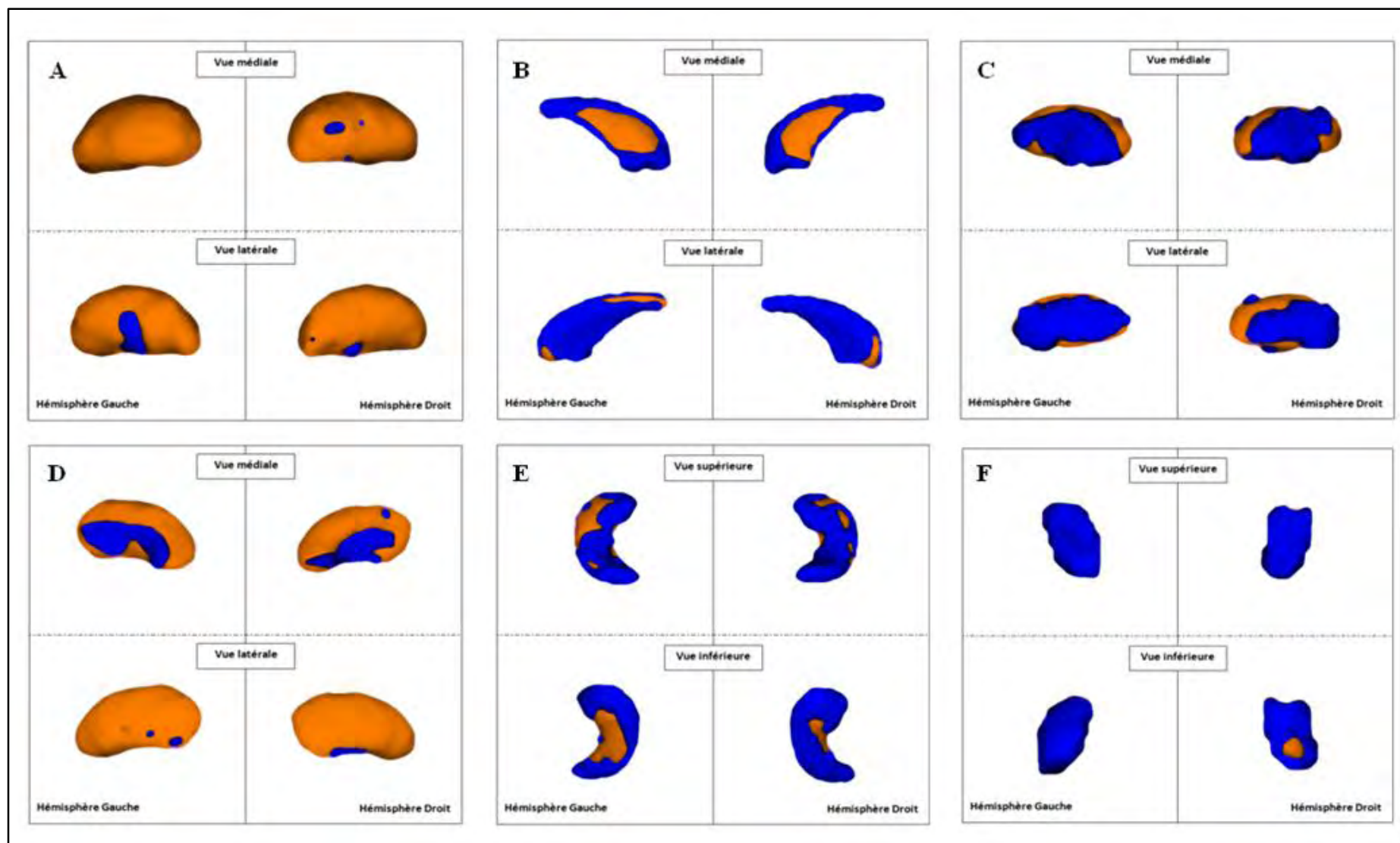


Figure 30 : Représentation de la surface affectée par des changements significatifs de forme (en orange) au niveau du thalamus (A), du noyau caudé (B), du pallidum (C), du putamen (D), de l'hippocampe (E) et du noyau accumbens (F)

Extraction, pour chacun des deux groupes, de la moyenne des déplacements mesurée à l'échelle du voxel et distinction des déplacements négatifs et positifs.

Ces analyses ont été réalisées au niveau du thalamus et du putamen, les deux structures présentant une diminution significative de volume chez les patients SEP par rapport aux sujets contrôles.

La **Figure 31**, dépeint les intensités moyennes de déplacements (A) ainsi que leurs écart-types (B) mesurés au niveau du putamen et du thalamus chez les patients SEP (première ligne) et les sujets contrôles (deuxième ligne). Chez les patients SEP, les valeurs sont représentées sur une échelle allant du bleu (-0,07 mm) au rouge (-0,3 mm). Concernant les sujets contrôles, cette même échelle est utilisée, cependant, en bleu sont représentés des déplacements de 0,07 mm et en rouge ceux de 0,3 mm. Nous pouvons alors remarquer que l'amplitude des déplacements moyens n'est identique d'un groupe à l'autre que lorsque l'on considère leur valeur absolue. En effet, ces derniers sont négatifs chez les patients SEP et positifs chez les sujets contrôles.

Les écart-types de ces déplacements sont représentés sur une échelle allant de 0,04 mm (bleu) à 0,7 mm (rouge) pour les deux groupes. Nous remarquons que ces derniers sont plus importants chez les sujets contrôles par rapport aux patients SEP. Les régions présentant des écart-types les plus élevés correspondent à celles présentant également les plus grands déplacements.

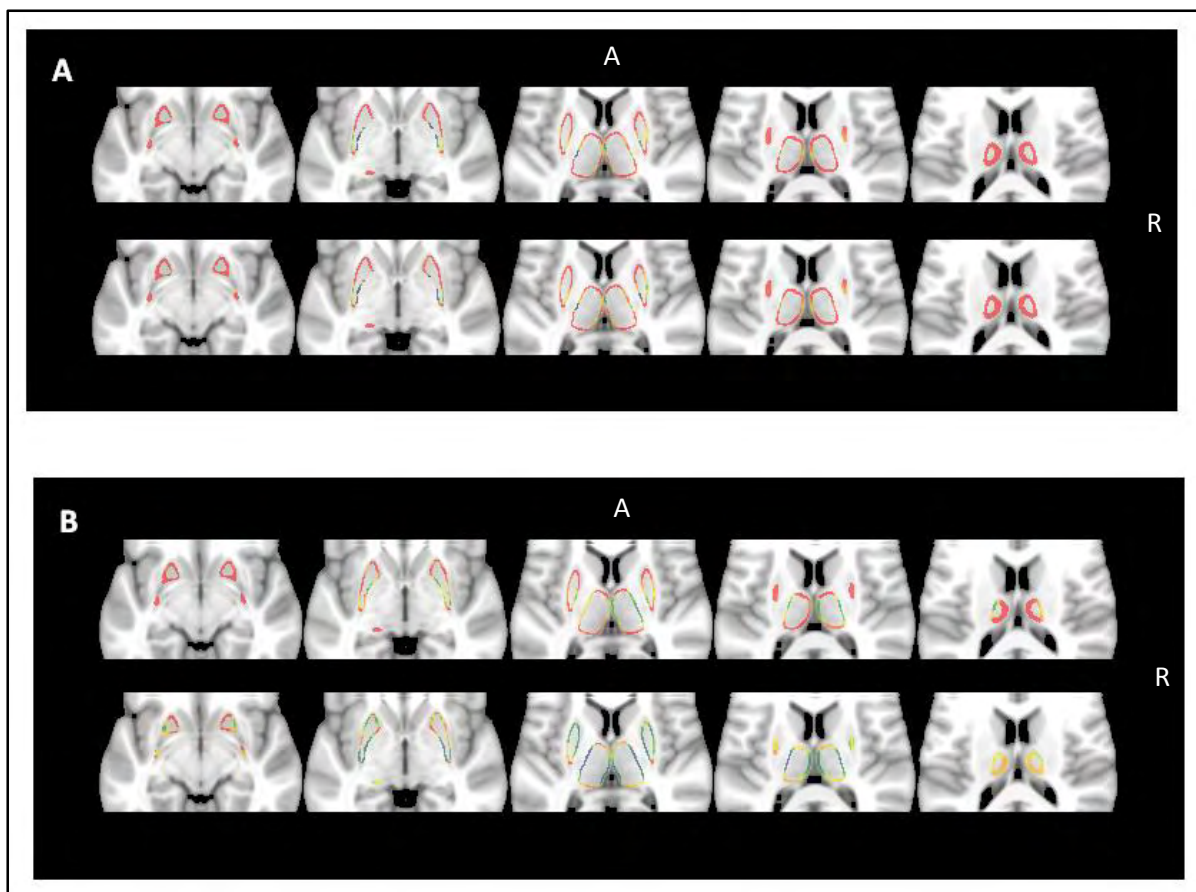


Figure 31 : La moyenne (A) et l'écart type (B) mesurés voxel à voxel, des déplacements affectant les surfaces thalamiques et putaminales chez les patients SEP (en haut) et les sujets contrôles (en bas).

Nous avons alors distingué les déplacements négatifs (Figure 32) des déplacements positifs (Figure 33).

Les valeurs absolues de ces déplacements négatifs (A) et leurs écart-types (B) ont été calculées sur l'ensemble des sujets au niveau de chaque groupe.

Les résultats révèlent que ces déplacements négatifs sont très faibles chez les sujets contrôles. Chez les patients SEP, ils sont au contraire particulièrement importants et localisés symétriquement, au niveau des extrémités antérieures et postérieures des thalami et putamens.

De la même manière, alors que les écart-types sont très faibles chez les sujets contrôles, ces derniers sont plus élevés chez les sujets SEP et atteignent leurs valeurs maximales au niveau des extrémités antérieures et postérieures des deux structures (bilatéralement).

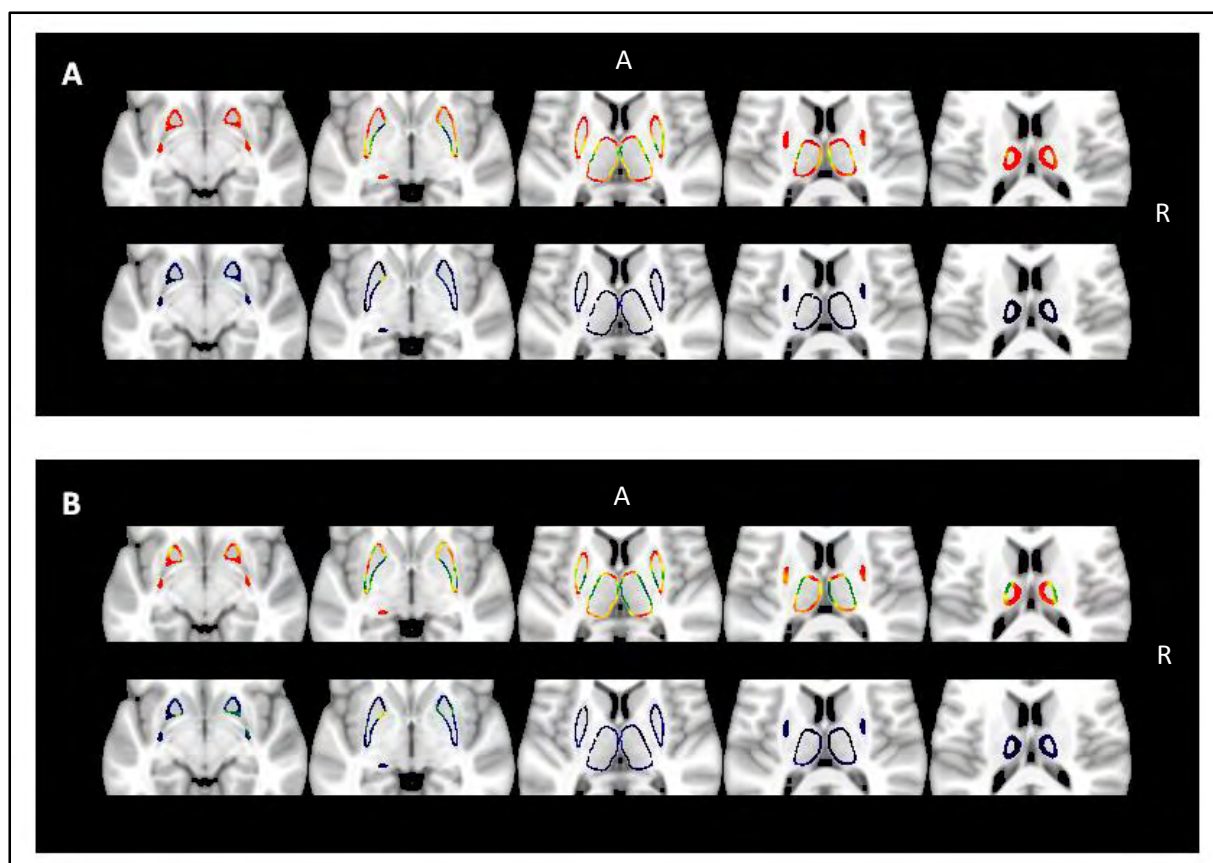


Figure 32 : La moyenne (A) et l'écart-type (B) mesurés voxel à voxel, des déplacements négatifs affectant les surfaces thalamiques et putaminales chez les patients SEP (en haut) et les sujets contrôles (en bas).

Lorsque l'on regarde les déplacements positifs, nous pouvons constater des résultats opposés de ce que nous avons précédemment décrits. En effet, les déplacements et les écart-types au niveau de ces mêmes extrémités antérieures et postérieures sont plus importants chez les sujets contrôles, par rapport aux patients SEP.

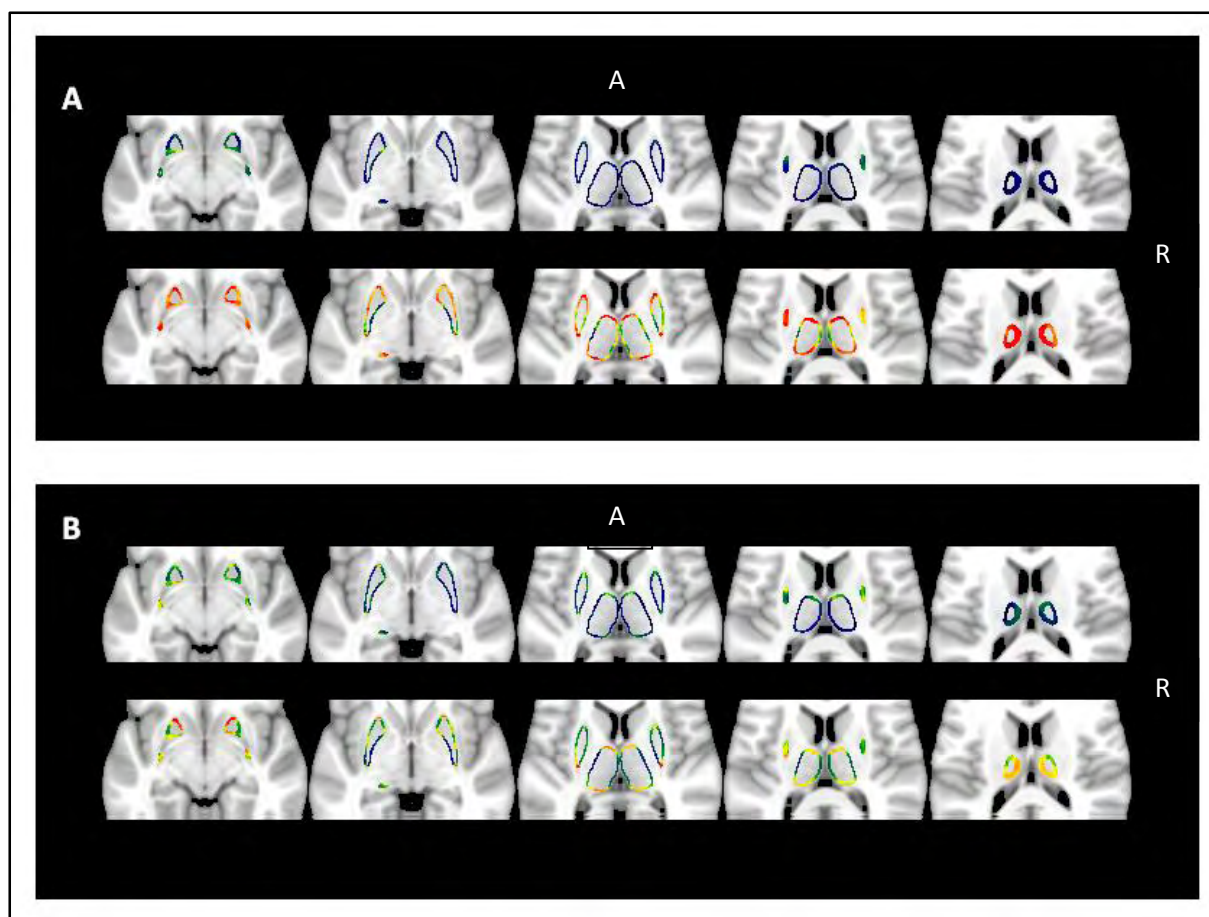


Figure 33 : La moyenne (A) et l'écart-type (B) mesurés voxel à voxel, des déplacements positifs affectant les surfaces thalamiques et putaminales chez les patients SEP (en haut) et les sujets contrôles (en bas).

4.2.1.3. Corrélations

4.2.1.3.1. *Mesures globales*

Afin de minimiser l'effet de comparaisons multiples, nous avons étudié les corrélations entre :

- les valeurs de changements significatifs de forme et les NIV mesurés au niveau du thalamus et du putamen, et les valeurs de GMF ;
- et le score EDSS, les sous-scores EDSS (sensitif et moteur) ainsi qu'avec le volume lésionnel normalisé T2.

Les corrélations ont été mesurées à l'aide d'un test non paramétrique de corrélation des rangs de Spearman et par l'application de la méthode de correction des comparaisons multiple de Bonferroni.

Concernant le volume lésionnel T2, les résultats montrent une corrélation significative ($p < 0,025$) entre ce dernier et les mesures (NIV et les déplacements significatifs) concernant le thalamus et le putamen (Figure 34).

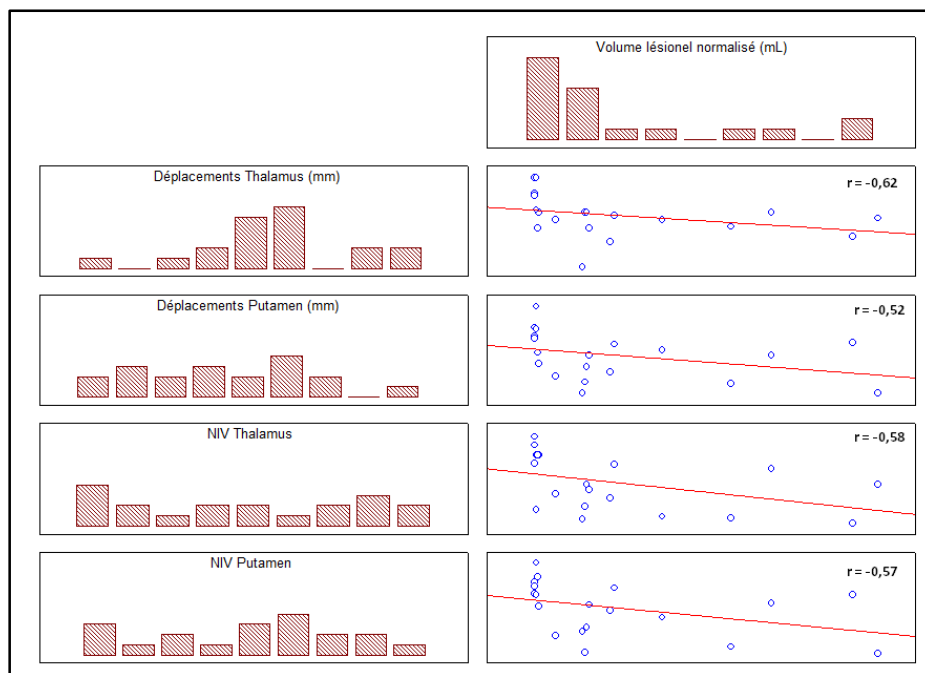


Figure 34 : Corrélations entre l'atteinte de la substance blanche, du thalamus et du putamen

Concernant les scores cliniques, nous retrouvons une corrélation significative ($p < 0,025$) entre l'EDSS moteur et l'atteinte putaminale telle qu'elle est représentée par les valeurs de NIV et de déplacements significatifs de surfaces (Figure 35).

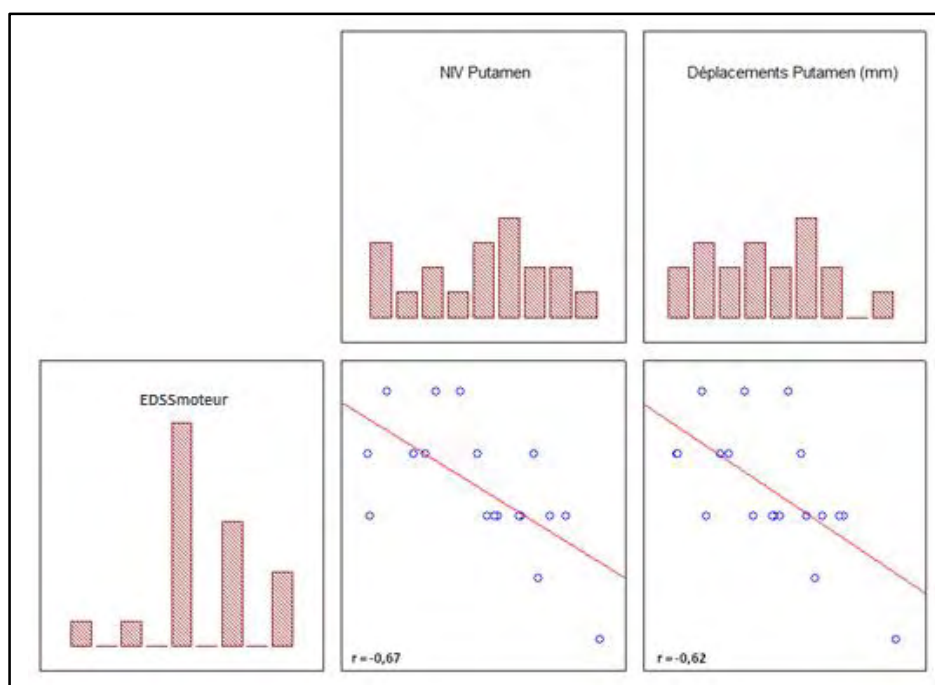


Figure 35 : Résultats des tests de corrélation entre les scores cliniques et l'atteinte putaminale

4.2.1.4. A l'échelle du voxel

Nous avons voulu savoir si les score EDSS, EDSS moteur et EDSS sensitif obtenus pour chaque patient étaient corrélés aux déplacements de surface mesurés au niveau du thalamus et du putamen.

Nous avons alors constaté que les atteintes thalamiques et putaminales, mesurées au niveau de chacun des hémisphères, sont significativement corrélées au score EDSS (Figure 36) ainsi qu'à l'EDSS moteur (Figure 37) et à l'EDSS sensitif (Figure 38).

De plus, les corrélations mesurées au niveau des thalami droit et gauche ainsi que celles mesurées au niveau du putamen droit sont corrigées pour comparaisons multiples. Des clusters de voxels du putamen gauche apparaissent également corrélés, dans une moindre mesure, aux scores cliniques. Ces régions putaminales correspondent aux extrémités antérieures et postérieures.

Concernant le thalamus, des corrélations significatives avec le score EDSS apparaissent surtout au niveau des régions inféro-médiales et latérales du thalamus droit et postérieures du thalamus gauches, alors que concernant l'EDSS moteur, ces corrélations sont plutôt retrouvées au niveau des régions thalamiques antérieure et postérieure.

Seul le putamen, et plus particulièrement le putamen droit, présente des voxels dont l'intensité est significativement corrélés (non corrigée pour comparaisons multiples), dans sa région antérieure, avec le sous-score EDSS sensitif.

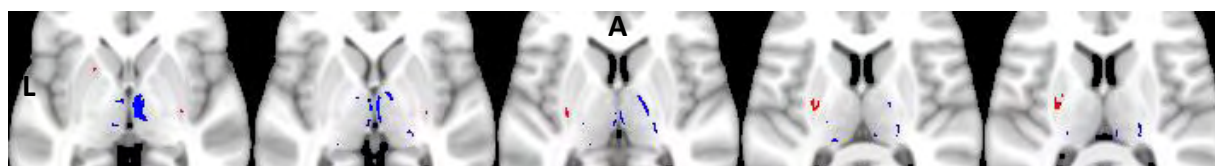


Figure 36 : Corrélations avec le score EDSS au niveau du putamen (rouge) et du thalamus (bleu)

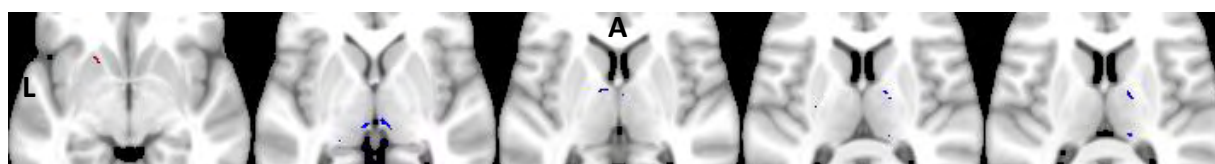


Figure 37 : Corrélations entre l'EDSS moteur et les changements de forme mesurés au niveau du putamen (rouge) et du thalamus (bleu)

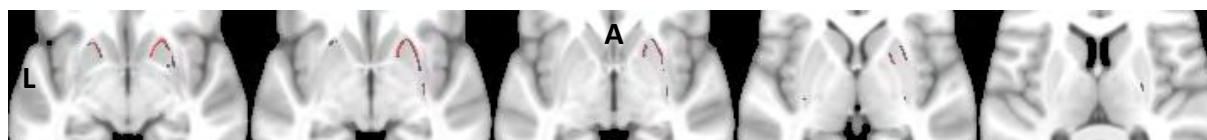


Figure 38 : Corrélation entre l'EDSS sensitif et les changements de forme du putamen.

Les différents clusters de voxels significativement corrélés avec ces scores cliniques sont répertoriés dans le **Tableau 8**.

Nous nous sommes intéressés à la localisation de ces clusters et les aires corticales avec lesquelles ils sont en relation anatomique. Les régions corticales correspondant à ces clusters ont été déterminées à l'aide de deux atlas disponibles sur FSL :

- L'«*Oxford Imanova connectivity striatal atlases*» (218);
- L'«*Oxford thalamic connectivity atlas*» (219)(220).

Ces atlas sont disponibles sur FSL.

Le premier consiste en un atlas probabiliste divisant le noyau caudé, le putamen, le striatum ventral (à droite et à gauche) en sept sous-régions chacun en fonction de la connectivité structurelle des faisceaux afférents et efférents de la substance blanche avec les aires corticales. Ainsi, cet atlas spécifie, pour chaque point du thalamus, la probabilité de connexion anatomique de ce point à l'une des sept régions corticales parmi lesquelles : le cortex temporal, pariétal, pré-moteur (antérieur et postérieur), occipital, et les aires exécutives et limbiques (Figure 39).

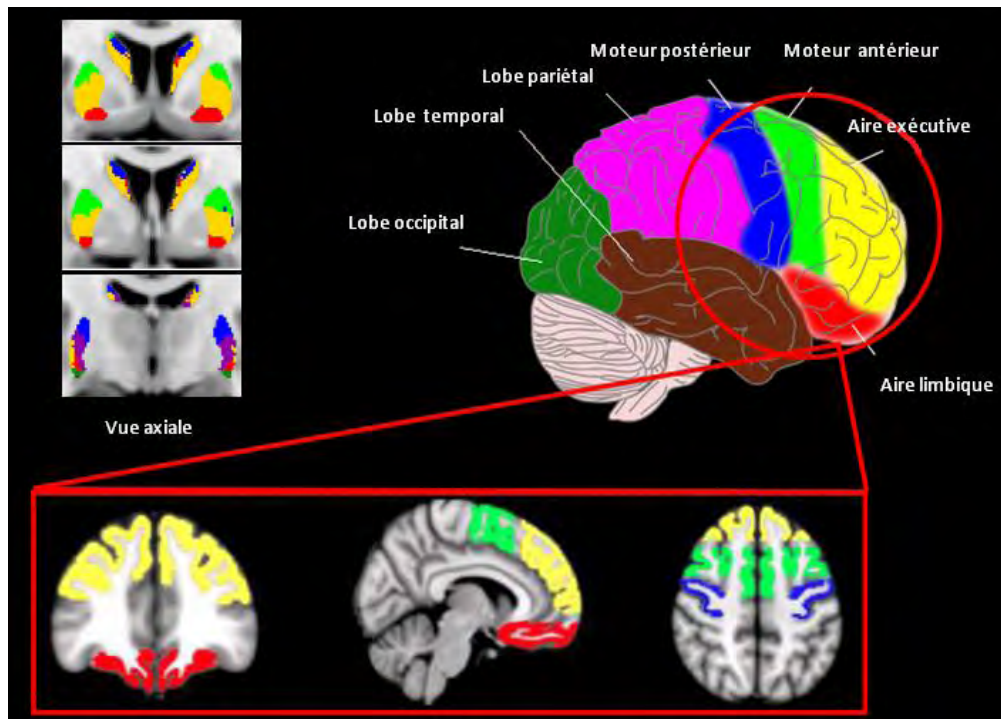


Figure 39 : Les sept régions cérébrales correspondant aux sept sous-régions striatales d'après Tziortzi *et al.* (218)

Le deuxième est également un atlas probabiliste divisant, quant à lui, les thalami droit et gauche en sept sous-régions chacun en fonction de la connectivité structurelle des faisceaux afférents et efférents de la substance blanche avec les aires corticales. Ainsi cet atlas spécifie, pour chaque voxel du thalamus, la probabilité de connexion anatomique de ce voxel à l'une des sept régions corticales parmi lesquelles : le cortex temporal, préfrontal, pré-moteur, moteur primaire, occipital, pariétal-postérieur, somato-sensoriel (Figure 40).

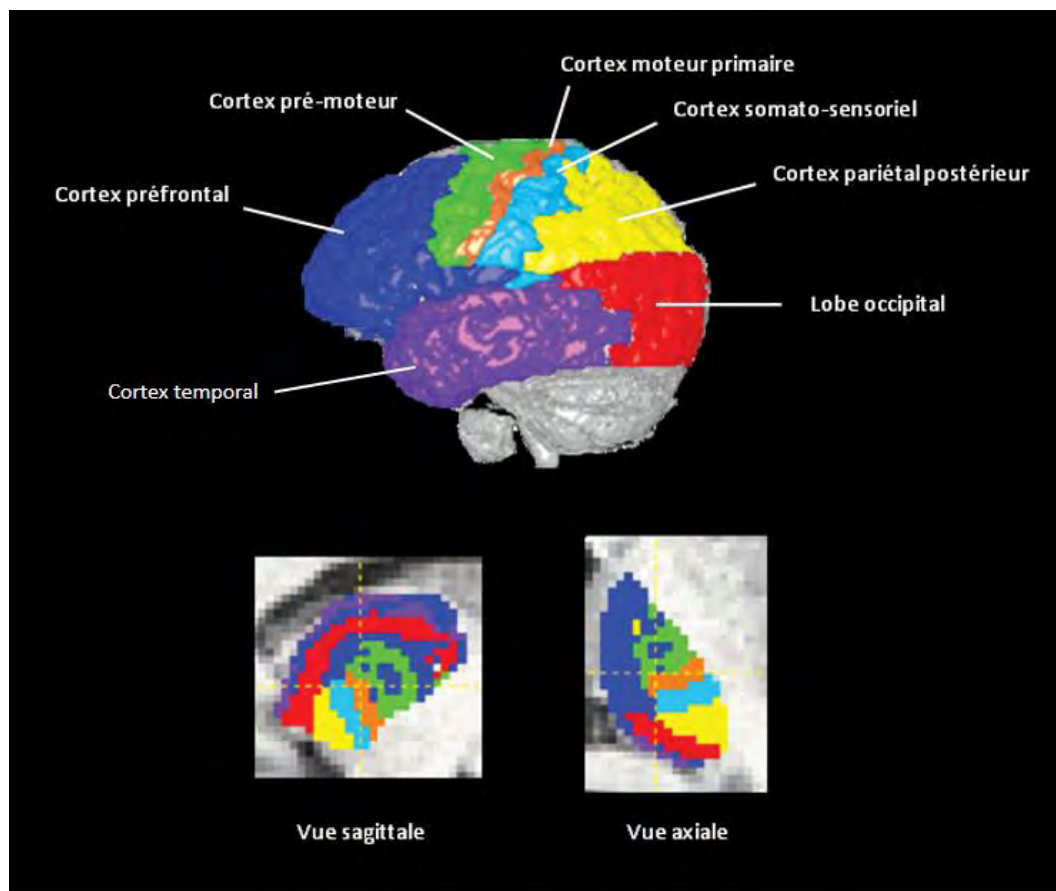


Figure 40 : Les sept sous-régions thalamiques de l'atlas "Oxford ThalamicConnectivity Atlas" et les régions cérébrales correspondantes d'après Behrens *et al.* (219)(220)

		Index	Voxels	p-value max	X _{max} (vox)	Y _{max} (vox)	Z _{max} (vox)	Cortex
EDSS	Putamen Gauche	5	110	1	119	109	77	Pariétal
		4	41	1	108	140	65	Limbique
		3	3	1	110	137	71	Exécutif
		2	2	0,962	114	122	82	Moteur antérieur
		1	1	0,953	121	117	65	Occipital
	Thalamus Gauche	9	85	1	109	99	84	Pariétal postérieur
		8	85	1	93	118	71	Préfrontal
		7	24	1	107	94	79	Occipital
		6	16	1	99	104	70	Pré-moteur
		5	6	0,998	109	93	74	Occipital
		4	5	0,999	99	120	73	Préfrontal
		3	4	0,999	110	105	77	Moteur primaire
		2	1	0,998	110	106	81	Moteur primaire
		1	1	0,998	111	93	73	Occipital
	Putamen Droit	1	6	0,999	58	112	71	Exécutif
	Thalamus Droit	4	337	1	80	107	71	Préfrontal
		3	174	1	69	101	73	Pariétal postérieur
		2	38	1	81	98	81	Temporal
		1	1	0,997	77	97	83	Temporal
EDSS Moteur	Putamen Gauche	2	16	1	108	139	66	Limbique
		1	6	1	117	112	80	Sensori-moteur
	Thalamus Gauche	4	20	1	96	101	72	Préfrontal
		3	15	1	100	121	76	Préfrontal
		2	3	1	110	93	73	Temporal
		1	1	1	93	103	76	Préfrontal
	Putamen Droit	1	4	1	58	112	70	Exécutif
	Thalamus Droit	5	42	1	81	106	71	Préfrontal
		4	39	1	77	123	79	Préfrontal
		3	10	1	74	96	80	Temporal
		2	1	1	87	120	77	Temporal
		1	1	1	80	123	75	Préfrontal
EDSS Sensitif	Putamen Gauche	3	81	0,983	141	64	109	Limbique
		2	4	0,951	108	75	120	Pariétal
		1	1	0,951	111	71	121	Limbique
	Putamen Droit	5	436	0,997	74	138	65	Limbique
		4	24	0,981	58	114	74	Limbique
		3	19	0,969	63	115	80	Moteur postérieur
		2	6	0,953	61	110	67	Pariétal
		1	5	0,97	66	128	65	Limbique

Tableau 8 : Clusters de voxels significativement corrélés aux différentes mesures cliniques

4.2.1.5. Atteinte thalamique - atteinte putaminale

Face à l'importance des modifications morphologiques retrouvées au niveau du thalamus et du putamen, nous nous sommes demandé si les sujets présentant une atteinte thalamique importante correspondaient aux sujets présentant également une atteinte putaminale importante.

Ainsi nous avons calculé, les z-scores concernant les changements de volume et de forme de ces deux structures par rapport aux valeurs obtenus par les sujets contrôles appariés. Ces z-scores nous ont permis d'obtenir une information individuelle concernant l'importance des changements observés.

Un test de corrélation des rangs de Spearman nous a révélé que les z-scores des changements de forme sont corrélés aux z-scores représentant les volumes pour le thalamus ($r=0,66$) et le putamen ($r=0,81$).

La **Figure 41** ci-dessous représente les valeurs z-scores obtenues par chaque sujet concernant les changements de volume (A) et de forme (B) du thalamus et du putamen.

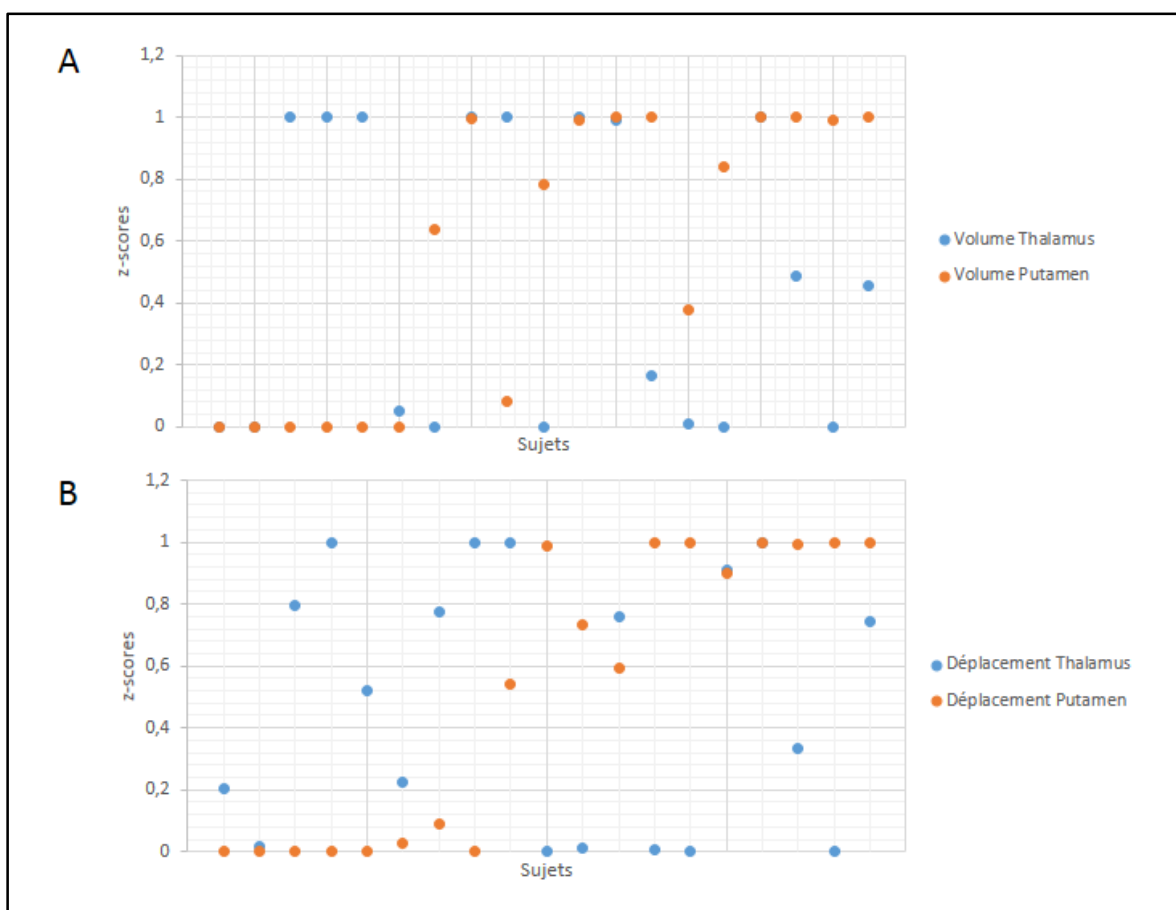


Figure 41 : Z-scores des changements de forme et volumes thalamiques et putaminaux chez les patients SEP

Il apparaît alors que les sujets présentant une atteinte principalement thalamique se distinguent des sujets présentant des changements structuraux prépondérants au niveau du putamen.

4.2.1.6. Régression logistique

Nous avons ensuite voulu vérifier si, les mesures apparaissant significativement différentes entre les deux groupes, peuvent prédire l'appartenance au groupe (sujets sains/patients atteints de SEP). Cependant, du fait de la grande corrélation entre la WMF et la GMF ($r = -0,995$; $p < 0,005$), seule la GMF n'a pas été incluse dans le modèle. Des régressions logistiques multivariées par méthodes ascendante et descendante pas-à-pas ont été utilisées à partir de Statistica. Le critère choisi pour l'entrée et le retrait du modèle des variables est la statistique de Wald avec une p-value de, respectivement, 0,05 et de 0,1 (221).

Afin de contrôler la précision du modèle, l'aire sous la courbe ROC a été calculée par une méthode de « *leave-one-out cross-validation* » sur Matlab.

Les méthodes de régression logistique ont toutes les deux révélé une contribution significative de la WMF ($p < 0,01$) et des valeurs de déplacements significatifs du thalamus ($p < 0,05$) comme prédicteurs de l'appartenance aux différents groupes (pseudo- R^2 de McFadden = 0,78).

Enfin, la capacité discriminante de ce modèle calculée à partir de l'aire sous la courbe ROC est de 0.96 (Figure 42)

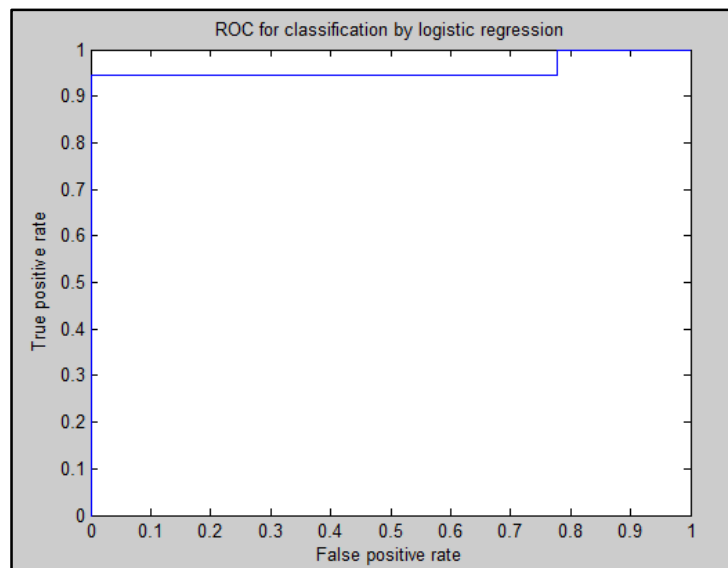


Figure 42 : Courbe ROC

4.2.2. Deuxième étude : population de Marseille

4.2.2.1. Analyses de changements de volume

Les résultats des différentes analyses volumétriques sont résumés dans le **Tableau 9**.

4.2.2.1.1. *Mesures du volume des différents compartiments tissulaires*

Afin d'évaluer l'effet du groupe sur ces trois variables, nous avons utilisé le test de Kruskal-Wallis corrigé pour les comparaisons multiples ($p < 0.017$).

Aucune différence significative n'apparaît concernant la BPF, la WMF et la GMF entre les patients SEP et les sujets contrôles.

4.2.2.1.2. *Au niveau des structures sous-corticales*

Nous avons appliqué le test de Kruskal-Wallis afin d'effectuer des comparaisons entre les deux groupes des valeurs de NIV obtenues. Ces valeurs de NIV calculées au niveau des hémisphères droit et gauche ont été moyennées pour chaque structure afin de limiter le nombre de comparaisons multiples. Aussi, pour tenir compte de ces comparaisons multiples, la significativité des différences sera obtenue pour une p-value inférieure à 0,008.

Seuls le thalamus et le putamen présentent des valeurs de NIV significativement différentes entre les deux groupes.

Structures		Sujets contrôles Médiane [min ; max]	Patients SEP Médiane [min ; max]	p-value
NIV Structures sous-corticales ($\times 10^3$)	Noyau accumbens	0,46 [0,26 ; 0,61]	0,42 [0,02 ; 0,52]	n.s.
	Putamen	4,71 [3,39 ; 5,39]	4,22 [2,20 ; 4,79]	<0,008
	Noyau caudé	3,40 [2,59 ; 3,96]	3,14 [1,78 ; 3,90]	n.s.
	Pallidum	1,63 [1,22 ; 1,99]	1,61 [0,83 ; 1,70]	n.s.
	Thalamus	7,52 [5,96 ; 8,28]	7,04 [3,71 ; 8,37]	<0,008
	Hippocampe	3,35 [2,81 ; 3,63]	3,25 [2,18 ; 3,54]	n.s.
<hr/>				
VL-T2				
Normalisé ($\times 10^3$)	cerveau entier	n.a.	1,1 [0 ; 30,4]	n.a.
<hr/>				
Fraction	BPF	98,12 [97,38 ; 98,52]	97,54 [94,54 ; 98,66]	n.s.
	WMF	45,73 [38,74 ; 47,23]	44,90 [21,16 ; 47,84]	n.s.
	GMF	52,40 [50,37 ; 58,64]	52,24 [49,00 ; 63,75]	n.s.

Tableau 9 : Résultats des analyses volumétriques menées sur la population de Marseille. n.a. = non applicable ; n.s. = non significatif

4.2.2.2. Analyses de changements de forme

Localisation des changements de forme significativement différents entre les deux groupes

De la même manière que lors de l'étude sur la première population, nous avons comparé, entre les deux groupes, les déplacements de surface mesurés à l'échelle du vertex à l'aide de tests de permutations et de la méthode de correction pour comparaisons multiples TFCE.

Les résultats sont également affichés sur une surface en trois dimensions représentant chaque structure sous-corticale.

Les résultats des tests de permutations montrent que les patients SEP présentent, localement, des valeurs de déplacements des vertex significativement inférieures par rapport aux sujets contrôles au niveau du thalamus, du putamen, du noyau caudé et du noyau accumbens (**Figure 43.A et B.**) Cependant, les structures ne sont pas affectées dans les mêmes proportions par ces changements de forme significatifs (**Tableau 10**).

Structures	Proportion (%)
Noyau accumbens	8,2
Putamen	63,6
Noyau caudé	19,7
Thalamus	59,4

Tableau 10 : Proportion de surface affectée par des changements significatifs de forme

Extraction, pour chaque sujet, de la moyenne des déplacements significatifs des différentes structures sous-corticales

Les mesures faites au niveau des hémisphères droit et gauche étant significativement corrélées nous avons utilisé leurs valeurs moyennes pour chacune des structures.

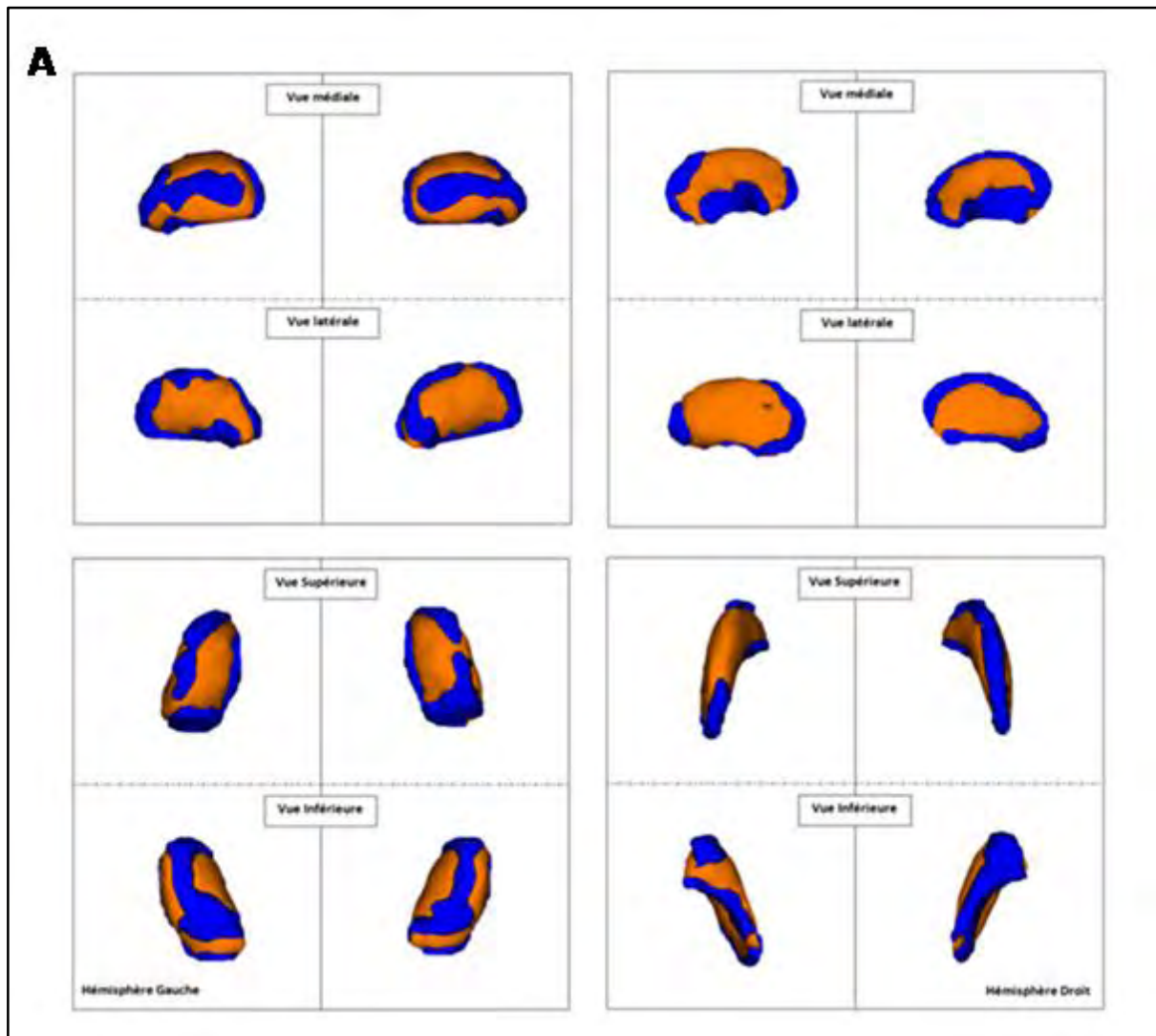
Les moyennes des déplacements significatifs calculées à l'échelle du groupe sont résumées dans le

Tableau 11.

Déplacements (mm)	Sujets Contrôles Médiane [min ; max]	Patients SEP Médiane [min ; max]
Thalamus	0,25 [-0,72 ; 0,52]	-0,10 [-1,03 ; 1,04]
Putamen	0,23 [-0,49 ; 0,52]	-0,12 [-0,76 ; 0,42]
Noyau caudé	0,07 [-0,48 ; 0,67]	-0,04 [-0,98 ; 0,56]
Noyau accumbens	0,18 [-0,50 ; 0,53]	-0,04 [-0,75 ; 0,43]

Tableau 11 : Déplacements significatifs moyens mesurés au niveau des différentes structures sous-corticales chez les sujets contrôles et les patients SEP

Alors que, chez les sujets contrôles, les médianes des résultats sont positives, elles sont négatives chez les patients SEP.



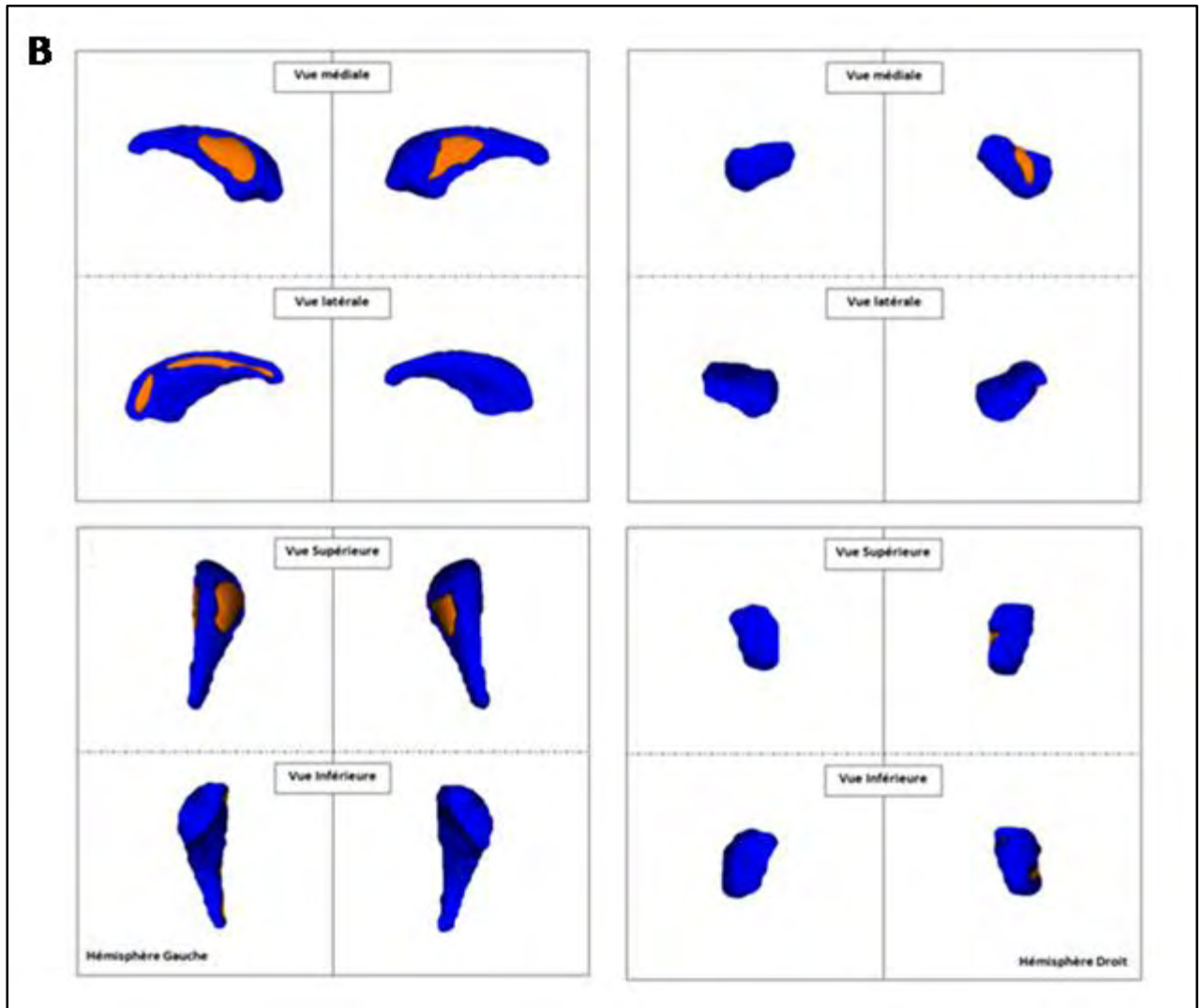


Figure 43 : Représentation de la surface affectée par des changements significatifs de forme (en orange) au niveau du thalamus (A, première colonne), du putamen (A, deuxième colonne), du noyau caudé (B, première colonne), du pallidum (B, deuxième colonne).

Extraction, pour chacun des deux groupes, de la moyenne des déplacements mesurée à l'échelle du voxel et distinction des déplacements négatifs et positifs.

Nous nous sommes alors intéressés plus particulièrement au thalamus et au putamen (les deux structures possédant des volumes significativement différents entre patients SEP et sujets contrôles) afin de discerner les régions principalement affectées par ces changements de forme.

Les intensités de déplacements (A) ainsi que leurs écart-types (B) mesurés au niveau du putamen et du thalamus chez les patients SEP (première ligne) et les sujets contrôles (deuxième ligne) sont représentés :

- sur la **Figure 44** : concernant les changements de forme (déplacements négatifs et positifs) ;
- sur la **Figure 45** : concernant les déplacements négatifs ;
- sur la **Figure 46** : concernant les déplacements positifs.

Les mêmes échelles d'intensité que celles décrites dans l'étude précédente ont été utilisées (i.e un code de couleurs allant du bleu au rouge et représentant les valeurs croissantes d'intensité).

Nous remarquons que les changements de forme touchent, chez les patients SEP (première ligne) et les sujets contrôles (deuxième ligne), plus particulièrement et bilatéralement, les extrémités antérieures des deux structures. Les écart-types les plus élevés se retrouvent également au niveau de ces extrémités antérieures et postérieures. De plus, alors que ces écart-types semblent plus importants au niveau du putamen gauche chez les sujets SEP, chez les sujets contrôles la dispersion des valeurs de déplacements est plus grande au niveau du putamen droit. Au niveau des thalami, nous retrouvons des résultats symétriques au sein de chacun des groupes.

L'intensité des déplacements négatifs, ainsi que leurs écart-types, sont plus importants chez les patients SEP au niveau des deux structures à droite et à gauche. Les sujets contrôles, quant à eux, présentent des déplacements positifs plus élevés. Les écart-types concernant ces déplacements apparaissent sensiblement équivalents au sein des deux groupes de sujets.

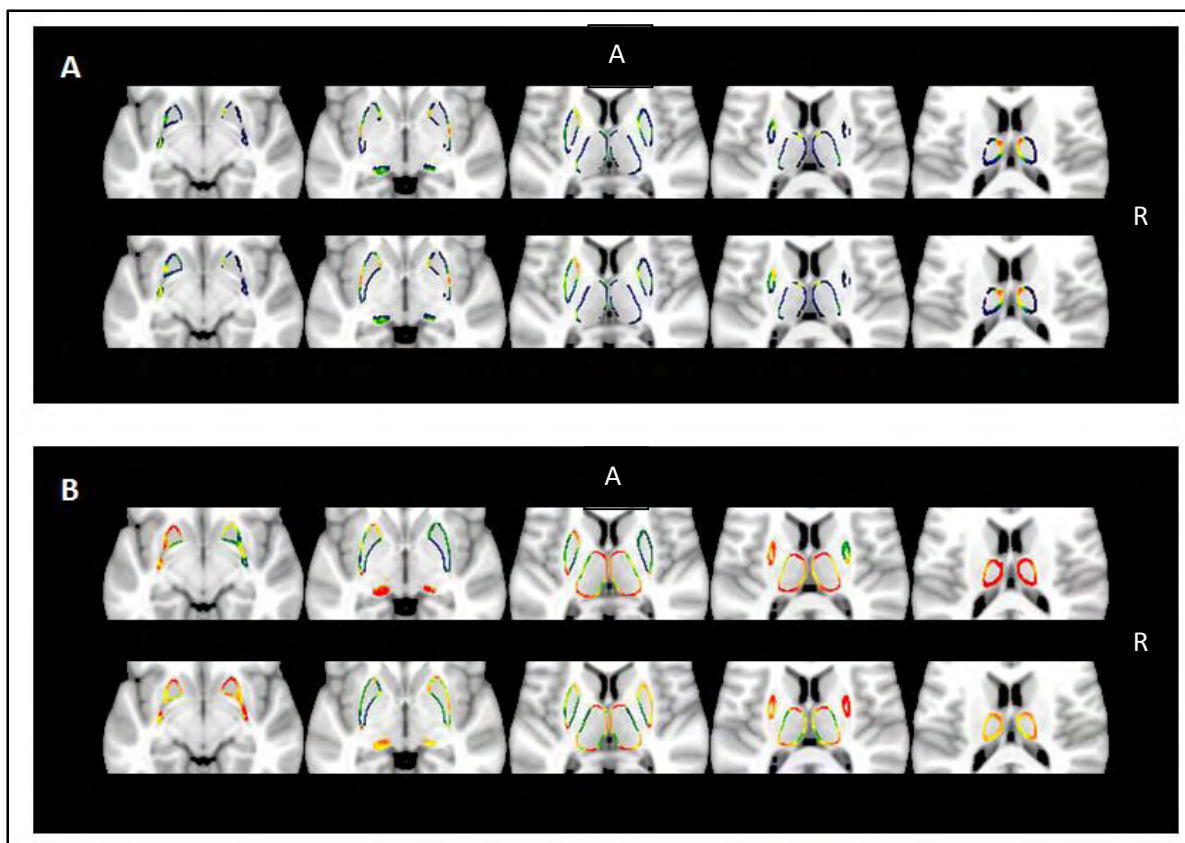


Figure 44 : La moyenne (A) et l'écart-type (B) mesurés voxel à voxel, des déplacements (négatifs et positifs) affectant les surfaces thalamiques et putaminales chez les patients SEP (en haut) et les sujets contrôles (en bas).

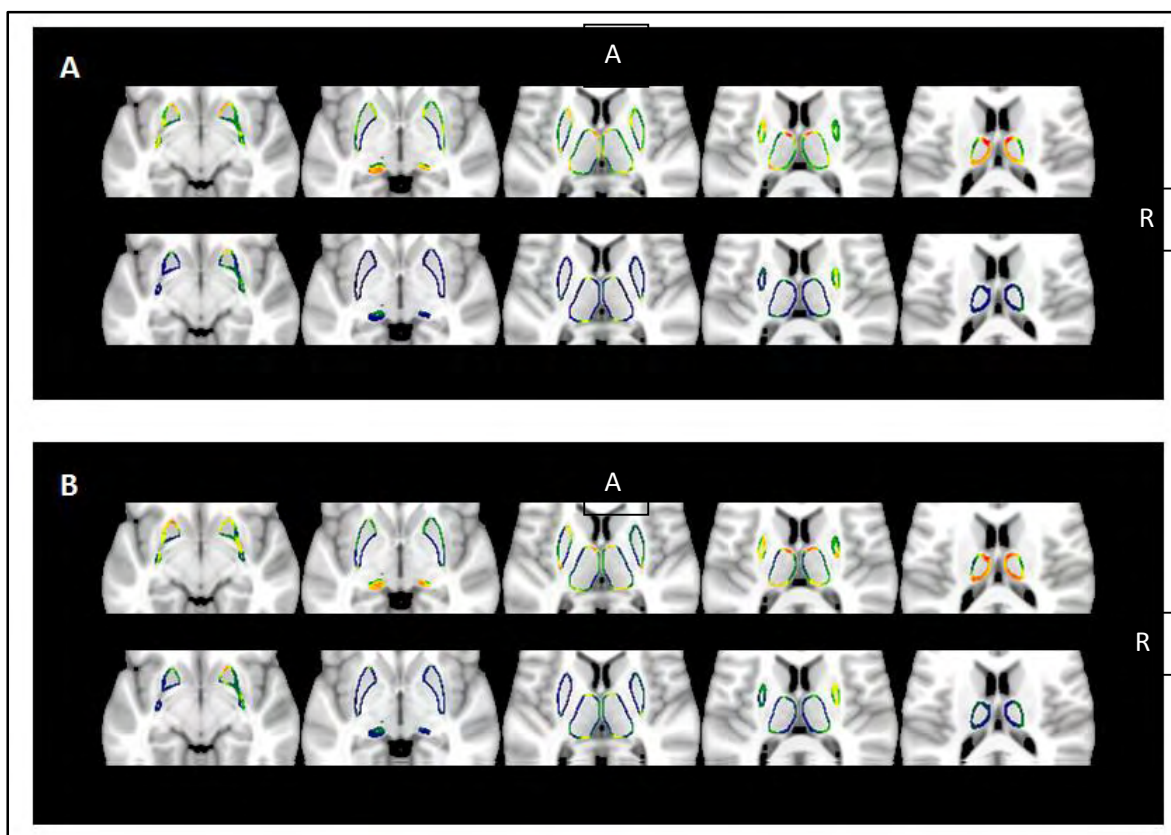


Figure 45 : La moyenne (A) et l'écart-type (B) mesurés voxel à voxel, des déplacements négatifs affectant les surfaces thalamiques et putaminales chez les patients SEP (en haut) et les sujets contrôles (en bas).

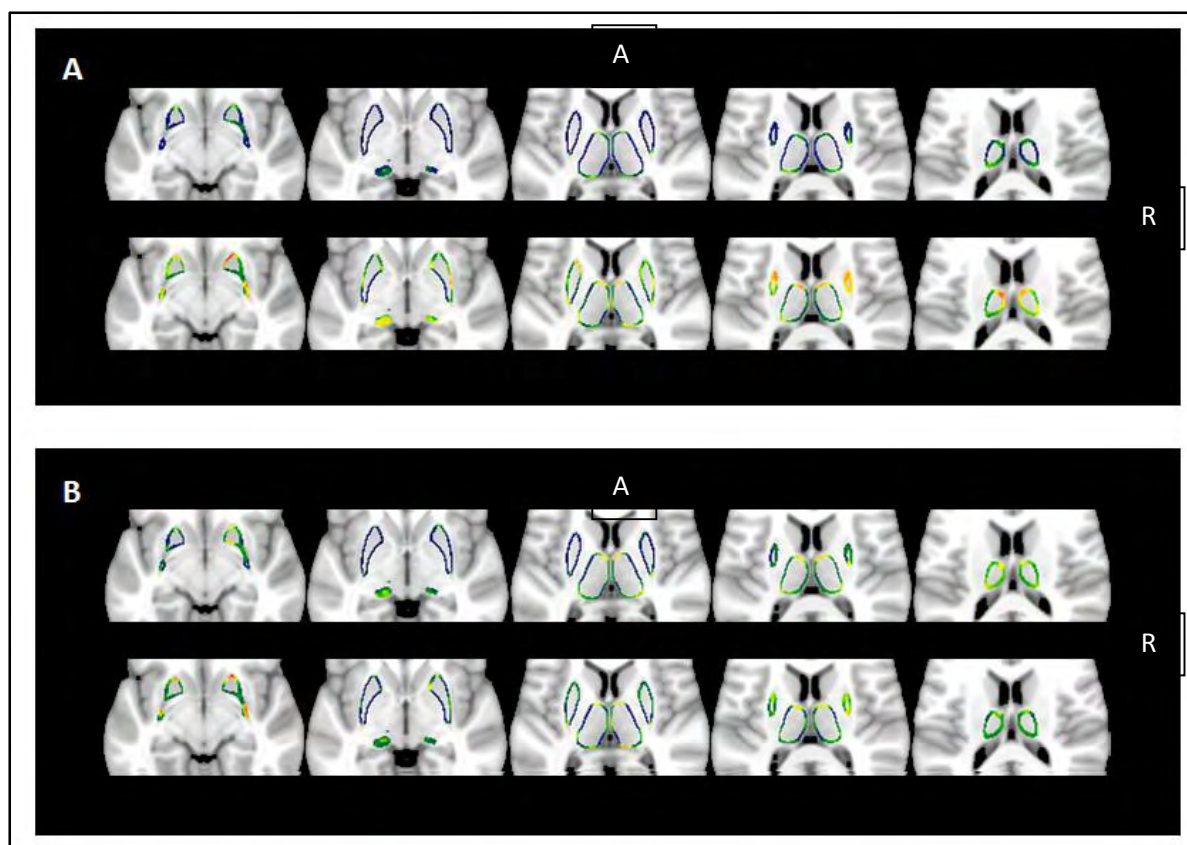


Figure 46 : La moyenne (A) et l'écart-type (B) mesurés voxel à voxel, des déplacements positifs affectant les surfaces thalamiques et putaminales chez les patients SEP (en haut) et les sujets contrôles (en bas).

4.2.2.3. Corrélations

4.2.2.3.1. *Mesures globales*

Afin de minimiser l'erreur due aux comparaisons multiples, nous avons étudié les corrélations entre :

- les valeurs moyennes de changements significatifs de forme et les valeurs de NIV au niveau du thalamus et du putamen ;
- et le z-score au test MSFC, le score EDSS, le volume lésionnel.

Pour ce faire, nous avons utilisé le test de corrélations des rangs de Spearman avec application de la correction de Bonferroni (soit une p-value < 0,025).

Ainsi, seules les valeurs de changements de forme au niveau du thalamus ont été retrouvées significativement corrélées avec les valeurs obtenues par les patients au test MSFC ($r = 0,61$) (Figure 47).

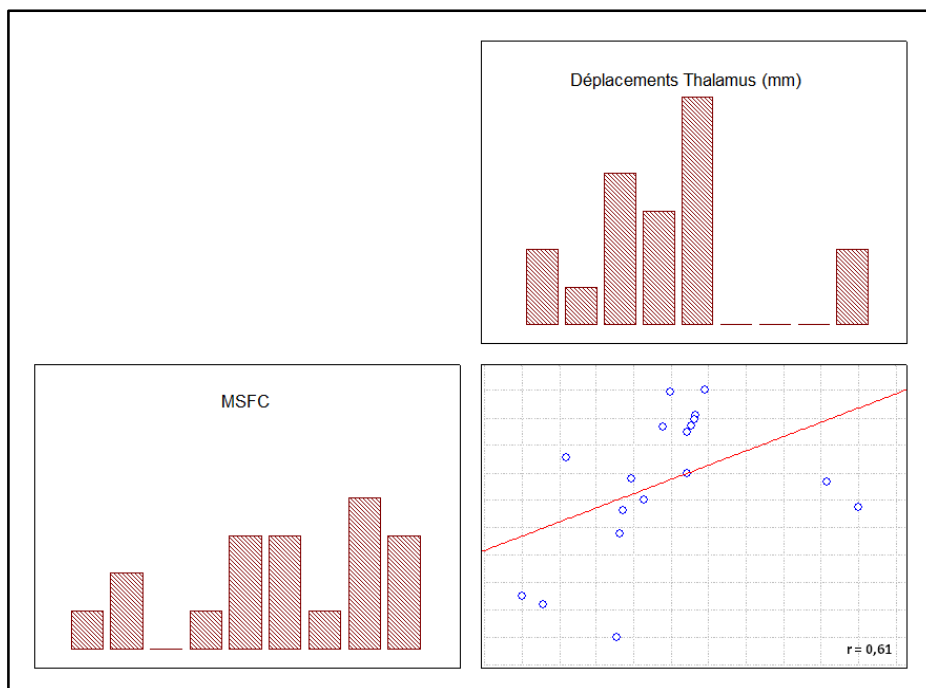


Figure 47 : Corrélation entre changements de forme thalamique et score MSFC

4.2.2.3.2. A l'échelle du voxel

Nous avons également voulu localiser les voxels, au niveau du thalamus et du putamen, dont l'intensité (représentant les changements de forme) est corrélée aux scores EDSS et MSFC.

Nous avons alors remarqué que les atteintes putaminales, mesurées à gauche plus particulièrement, étaient significativement corrélées (non corrigées pour comparaisons multiples) au score EDSS (Figure 48) ainsi qu'au score MSFC (Figure 49).

Concernant les corrélations avec le score EDSS, nous avons constaté des résultats asymétriques au niveau des putamens droit et gauche. En effet, les régions putaminales, dont les changements de forme sont significativement corrélés aux mesures cliniques, correspondent, au niveau du putamen gauche, aux faces latérale et médiale ; au niveau du putamen droit, il s'agit des extrémités antérieure et postérieure.

Concernant le score MSFC, il est apparu que les voxels significativement corrélés ne concernent que les structures gauches. Ainsi, seules la face inférieure du thalamus et la surface antéro-médiale du putamen présentent des intensités de déplacements corrélées au score MSFC.



Figure 48: Corrélations entre le score EDSS et les déplacements de surface du putamen



Figure 49 : Corrélations entre le score MSFC et les déplacements de surface du thalamus (en bleu) et du putamen (en rouge)

Les différents clusters de voxels significativement corrélés avec ces scores cliniques sont répertoriés dans le **Tableau 12**. Les régions corticales correspondant à ces clusters ont été déterminées à l'aide des deux atlas disponibles sur FSL précédemment décrits (**Partie 4.2.1.4.**).

		Coordonnées MNI						
				p-value	X _{max}	Y _{max}	Z _{max}	
		Index	Voxels	max	(vox)	(vox)	(vox)	Cortex
EDSS	Putamen Gauche	4	559	0,993	118	119	65	Pariétal
		3	241	0,993	107	132	69	Exécutif
		2	2	0,954	113	128	82	Moteur antérieur
		1	2	0,954	113	124	82	Moteur antérieur
	Putamen Droit	3	11	0,974	60	121	64	Pariétal
		2	8	0,974	67	139	75	Exécutif
		1	2	0,967	65	122	75	Moteur antérieur
MSFC	Thalamus Gauche	2	95	0,956	100	117	71	Préfrontal
		1	34	0,954	104	107	71	Pré-moteur
	Putamen Gauche	1	32	1	109	131	71	Moteur antérieur

Tableau 12: Clusters de voxels significativement corrélés aux différentes mesures cliniques

4.3. Discussion

Lors de cette étude nous avons mené nos analyses sur deux populations distinctes de SEP en comparaison avec des sujets contrôles respectivement appariés. Ainsi, nous avons pu étudier les changements morphologiques engendrés par cette maladie sur les formes précoces (patients SCI et SEP-RR précoces) ainsi que sur les formes plus avancées (patients SEP-RR et SEP-SP) de la SEP. Les résultats ont révélé, dans les deux cas, une atteinte du thalamus et du putamen. En effet, qu'il s'agisse de l'analyse volumétrique ou de l'analyse des changements de forme, nous avons observé des modifications structurelles prépondérantes au niveau de ces deux structures. Ces résultats confirment alors ce que l'on retrouve dans la littérature concernant la diminution de volume du thalamus chez les patients SEP (222)(223)(224)(78)(62). Les modifications morphologiques du thalamus sont telles dans la première population étudiée, que lorsqu'intégrées dans un modèle avec la fraction de volume de la SB, elles permettent de distinguer les patients des sujets contrôles avec une capacité discriminante de 0,96. L'atteinte putaminale est, quant à elle, bien que connue, relativement moins discutée par les auteurs au profit de la pathologie thalamique. Or il est intéressant de noter ici que cette atteinte putaminale apparaît équivalente voire, plus importante dans les stades précoces de la SEP, que celle relevée au niveau du thalamus.

L'analyse des changements de forme nous a permis d'obtenir des informations complémentaires précises concernant les lésions structurales retrouvées au niveau de ces deux structures. La méthode utilisée pour effectuer cette analyse est une méthode présentant l'avantage d'être complètement automatique. Elle nous permet de localiser de manière précise les modifications de forme des structures sous-corticales. Nous avons alors pu constater, dans chacune des populations, l'étendue de l'atteinte morphologique causée par la SEP. Il est ainsi apparu que, lors des stades précoces de la maladie, les changements significatifs de forme, en comparaison aux sujets contrôles, touchent environ 60 % de la surface totale du thalamus et du putamen. Dans les stades plus avancés cette proportion de surface dépasse les 85 %.

Cependant, la méthode utilisée pour évaluer ces changements de forme ne nous permet de statuer que sur des valeurs de déplacements relatives à la population étudiée. L'absence de valeurs absolues fait qu'il est alors difficile de comparer les résultats obtenus pour chacune des populations. En effet, les déplacements extraits de cette analyse, (i.e. les changements de forme) quantifient la déformation nécessaire à appliquer à la surface thalamique afin que cette dernière corresponde à la surface thalamique d'un modèle spécifique à la population étudiée. La structure de référence correspond ainsi à une structure moyenne des structures de l'ensemble des sujets de cette population. Nous pouvons néanmoins remarquer que, pour les deux études, les déplacements semblent plutôt être dirigés dans

le sens d'une diminution de volume (i.e. déplacements négatifs) chez les patients SEP par rapport aux sujets contrôles appariés.

De manière plus surprenante, nous avons trouvé une atteinte putaminale importante dans les deux populations de patients. De plus, nous avons pu mettre en évidence que parmi les patients présentant une forme plus évoluée de la maladie, ceux présentant un changement de forme du thalamus particulièrement important se distinguaient dans la majorité des cas, de ceux présentant des changements de forme du putamen. Enfin, chez les patients présentant une forme précoce de la SEP l'analyse des changements de forme a révélé que la surface affectée par une différence significative de forme du putamen entre sujets SEP et sujets contrôles, est encore plus étendue que celle retrouvée au niveau des thalami.

Enfin, la quantification de la densité de substance grise réalisée lors de la première étude à partir de la méthode VBM, n'a révélé aucun changement au sein du cortex. La SEP est une maladie diffuse et multifocale dont les lésions peuvent affecter des régions cérébrales différentes d'un patient à l'autre. Cette hétérogénéité inter-individuelle pourrait expliquer ces résultats et consolide notre hypothèse initiale qu'une approche à l'échelle du volume cérébral global peut ne pas être la méthode la plus appropriée et la plus sensible dans une telle pathologie au profit d'études menées au niveau de structures plus spécifiques telles que le thalamus et le putamen.

Le rôle des noyaux gris centraux, dont le thalamus, dans les fonctions cognitives a été souligné depuis les travaux d'Alexander *et al.* (54) concernant les circuits cortico-sous corticaux. Le thalamus présente la particularité d'être divisé en de multiples noyaux, chacun en relation avec une partie bien précise du cortex cérébral. Des études ont démontré que des altérations au niveau des noyaux thalamiques et de leurs connexions entraînent des déficits concernant un panel varié de fonctions neurologiques pouvant se traduire par un handicap mental ou cognitif chez des patients atteints de SEP (89)(78). Nos deux études ont révélé une diminution locale de volume en moyenne plus importante au niveau des régions antérieures et postérieures des thalami droit et gauche. Le noyau antérieur du thalamus est connu pour recevoir des afférences des aires corticales frontales et pariétales et est ainsi considéré comme le relai moteur principal mais aussi un relai pivot pour certaines fonctions cognitives (225). Le noyau pulvinar (noyau postérieur), qui fait partie des noyaux dits associatifs, serait impliqué dans les traitements cognitifs visuels (226). Il est probable que les régions thalamiques identifiées par l'analyse des changements de forme correspondent à ces noyaux antérieur et pulvinar. Des études anatomiques plus précises seraient cependant nécessaires afin de pouvoir confirmer cette hypothèse.

Le putamen est une structure essentielle dans les réseaux neuronaux impliqués dans les fonctions motrices (227) et dans les boucles sensori-motrices. Pareillement au thalamus, le putamen présente, lors des deux études, des déplacements négatifs dont les valeurs absolues sont les plus élevées au niveau de ses régions antéro-latérales et dans une moindre mesure au niveau des extrémités postérieures.

Nous retrouvons dans la littérature de nombreux travaux concernant l'étude des corrélations entre les changements structuraux des structures sous-corticales et les scores cliniques des patients. Les résultats des corrélations entre de telles atteintes et le score EDSS sont néanmoins discordants (89)(224)(223)(90)(170). De plus, ces changements structuraux sont alors majoritairement représentés par des mesures volumétriques. Magon *et al.* ont étudié, la relation entre les changements de forme mesurés au niveau des structures sous-corticales et le score EDSS chez des patients SEP-RR (172). Leurs résultats démontrent que les changements de forme mesurés au niveau du noyau antérieur du thalamus constituent les meilleurs prédicteurs du score EDSS des patients. Nous avons retrouvé, lors de nos travaux, des corrélations significatives concernant les changements mesurés au niveau du putamen et le sous-score EDSS moteur (population de Rome) ainsi qu'entre les changements de forme thalamique et le score MSFC (population de Marseille). Concernant le score MSFC, les résultats des travaux de Henry *et al.* menés sur des patients présentant un syndrome clinique isolé sont en accord avec les résultats retrouvés dans notre étude (222). De telles corrélations ne sont pas surprenantes du fait du rôle de ces structures dans les fonctions motrices. Aussi, lorsque nous mesurons ces corrélations entre scores cliniques et changements de forme à l'échelle du voxel nous retrouvons des résultats significatifs concernant l'ensemble des structures (thalamus et putamen). A l'aide d'atlas probabilistes, nous avons ensuite été capables de distinguer les aires corticales avec lesquelles les régions présentant ces changements de formes sont en relation anatomique. Nous avons ainsi pu observer une certaine cohérence entre la région thalamique touchée et le score clinique utilisé (représentant une fonction motrice ou sensitive). Néanmoins, les scores cliniques utilisés sont très aspécifiques et ne permettent pas une évaluation précise des différentes fonctions cognitives. Une telle étude intégrant une évaluation des fonctions cognitives serait d'autant plus intéressante que nos résultats tendent à confirmer les hypothèses faites par Batista *et al.* (88). En effet, ces derniers ont démontré que l'atrophie du thalamus ainsi que celle du putamen contribuaient indépendamment aux troubles de la vitesse de traitement de l'information visuelle, l'un des principaux troubles cognitifs retrouvés chez les patients atteints de SEP. Ainsi ils supposent que la corrélation trouvée entre le test « Symbol Digit Modalities Test » (ce dernier représentant la vitesse de traitement de l'information) et les atrophies thalamique et putaminale puisse être expliquée par le rôle des noyaux antérieur et pulvinar du thalamus et par la participation du putamen dans le circuit frontal du champ visuel (228). Damasceno

et al. ont également récemment démontré que le volume du striatum (noyau caudé et putamen) est, chez les patients SEP, un prédicteur indépendant de la vitesse de traitement de l'information telle qu'elle est mesurée par le test « Paced Auditory Serial Addition Test »(229).

Certaines études ont montré que le volume de la substance grise est modérément corrélé au volume lésionnel mesuré au sein de la SB (230)(231). Alors que nous trouvons une corrélation significative entre les changements morphologiques (volume et forme) et le volume lésionnel chez les patients présentant une forme évoluée de la SEP, nous n'en retrouvons pas dans la deuxième étude. Néanmoins, une explication à ce résultat peut résider dans le fait que les patients présentant une forme précoce de la maladie possèdent un volume lésionnel plus faible. De plus de nombreuses études ont montré une corrélation entre l'atteinte des structures sous-corticales, et plus particulièrement celle du thalamus, et le volume lésionnel (90)(170)(89)(222)(232)(233)(171). Ainsi, nous pouvons penser qu'il existe une corrélation, au moins partielle, entre les atteintes structurales du thalamus et du putamen et la pathologie de la substance blanche. Plusieurs explications peuvent justifier une telle relation. En effet l'atteinte morphologique de ces structures peut être la conséquence d'une dégénérescence rétrograde du corps cellulaire et d'une dégénérescence Wallérienne faisant suite à une section de l'axone au niveau d'une lésion de la substance blanche. Elle peut également être la conséquence d'une atrophie neuronale et axonale causée par une atteinte de l'axone (démýélinisation) mais sans section de ce dernier. Des études supplémentaires sont nécessaires pour une meilleure compréhension des processus sous-jacents à ces atteintes de SB et SG. Enfin, nous ne pouvons raisonnable omettre de relever la limitation à laquelle nous nous sommes retrouvés confronté lors de notre première étude. En effet, lors des analyses menées sur la première population, l'épaisseur de coupes de la séquence FLAIR utilisée dans le protocole et à partir de laquelle nous avons mesuré le volume lésionnel ne permet pas de réaliser une quantification précise de ce volume. Cependant, même si la séquence n'est pas optimale, l'outil utilisé pour segmenter ces lésions est basé sur une méthode automatique, nous permettant ainsi d'effectuer cette segmentation avec un facteur d'erreur équivalant pour chaque sujet et autorisant leur comparaison.

Pour conclure, nos résultats sont cohérents avec ceux obtenus lors d'études précédentes et suggèrent une atteinte préférentielle au niveau du thalamus mais également au niveau du putamen chez des patients, à différents stade de SEP. Une étude morphologique plus localisée nous a permis d'identifier les régions particulièrement affectées par des changements structuraux, ces dernières étant cohérentes avec les scores cliniques obtenus par les patients. Ainsi, une étude spécifique des changements de volume et de forme de structures centrales telles que le thalamus et le putamen semble pouvoir outrepasser l'hétérogénéité inter-individuelle, caractéristique des patients SEP.

Chapitre 5. Étude de l'atteinte thalamique chez des sujets présentant une forme progressive de la maladie

Les différentes analyses IRM décrites dans ce chapitre s'inscrivent dans le cadre de l'essai MS-SPI du laboratoire MedDay. Il s'agit d'un essai multicentrique randomisé en double insu contrôlé par placebo (2:1) visant à évaluer le MD1003, à la dose quotidienne de 300 mg chez des patients atteints de SEP progressive et dont la maladie a progressé au cours des deux années précédant leur inclusion. Au total, 154 patients ont été recrutés dans 16 centres entre octobre 2013 et janvier 2014 avec 103 patients randomisés dans le bras MD1003 et 51 dans le bras placebo. Une étude IRM ancillaire a été réalisée dans six centres sur 75 patients selon un protocole d'IRM dérivé d'un précédent essai multicentrique portant sur l'agent de contraste "*Ultra small Superparamagnetic Particle of Iron Oxid*" (USPIO) étudié dans la SEP sous l'égide de l'ARSEP (association française pour la recherche sur la SEP). Réalisé à 3 tesla, il comprend les séquences suivantes :

- T2 2 échos axiaux passant par les bords inférieurs du corps calleux
- 3D-T1
- Transfert d'aimantation
- Tenseur de Diffusion
- Spectroscopie par résonance magnétique
- T1 Spin écho
- FLAIR 2D
- T1 spin écho après injection de gadolinium (0,2mL/kg et 5 min de délai).

Les paramètres des acquisitions IRM ont été homogénéisés entre les centres six centres participant : Clermont-Ferrand, Marseille, Paris, Reims, Rennes et Toulouse. L'analyse des données des différentes séquences a été répartie entre les centres selon le schéma de la **Figure 50**. Nous étions ainsi chargés, à Toulouse, de l'analyse des acquisitions 3D-T1.

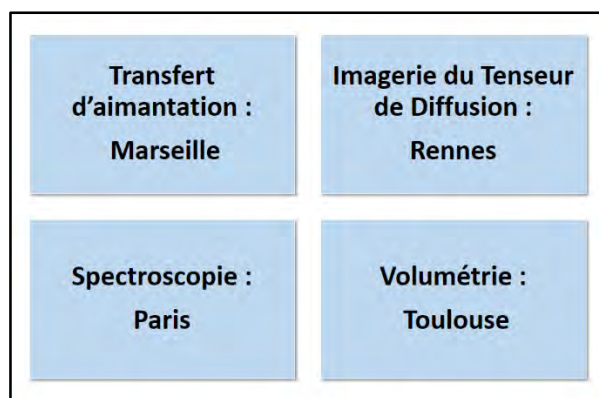


Figure 50 : Attribution aux différents centres des analyses à mener

Ces acquisitions ont été réalisées à 12 mois d'intervalle comme le présente le plan d'expérience sur la Figure 51.

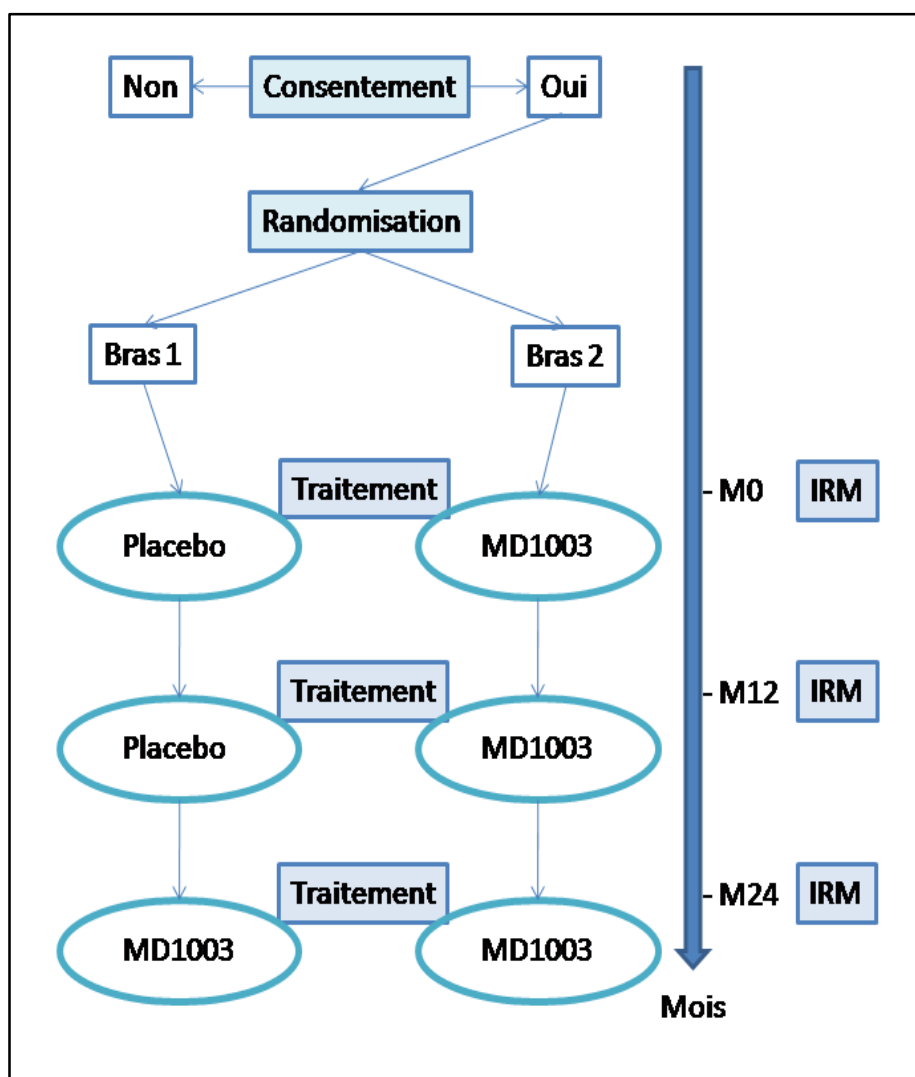


Figure 51 : Plan d'expérience de l'étude IRM ancillaire à l'essai MS-SPI

Actuellement, l'essai se poursuit, et des acquisitions à M24 ayant été ajoutées, elles commenceront en octobre 2015. Le double aveugle n'est donc pas encore levé.

Extraites de ce protocole, les analyses présentées dans ce chapitre portent sur la comparaison transversale et longitudinale à 1 an des modifications morphologiques des structures sous-corticales entre les phénotypes cliniques primaire progressif et secondairement progressif en corrélation avec l'atteinte de la substance blanche.

5.1. Matériels et méthodes

5.1.1. Population étudiée

5.1.1.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion dans l'essai ont été les suivants :

- Présenter les critères diagnostiques des formes progressives primaire ou secondaire de la SEP avec une preuve clinique ou radiologique d'atteinte de la moelle épinière remplissant ainsi les critères révisés de MacDonald (2010) et ceux de Lublin (1996) ;
- Présenter une progression du score EDSS au cours des deux dernières années d'au moins 1 point pour un score EDSS compris entre 4,5 et 5,5 ou d'au moins 0,5 point pour un score EDSS compris entre 6 et 7 ;
- Avoir un score EDSS compris entre 4,5 et 7 (confirmé à 6 mois si mesuré suite à une poussée) ;
- Être âgé de 18 à 75 ans.

5.1.1.2. Critères d'exclusion

Les critères de non inclusion sont :

- La présence d'une maladie chronique handicapante autre que la SEP ;
- Le suivi d'un programme de thérapie physique intensif dans les 3 mois précédents l'inclusion ;
- L'impossibilité d'exécuter le test T25FW qui est un test mesurant la vitesse de marche du patient sur une distance de 25 pieds (7,62 m) ;
- La mise en place d'une nouvelle thérapeutique (immuno-modulateurs ou immuno-suppresseurs) à l'exception de la frampridine si elle a été débutée dans les 3 mois précédents l'inclusion
- La présence d'une activité inflammatoire de la maladie, c'est-à-dire la manifestation clinique d'une poussée et d'une lésion prenant le contraste l'année précédant l'inclusion.

5.1.1.3. Population analysée

Les différentes analyses ont été menées sur 48 des 75 participants à l'étude IRM ancillaire. La sélection des sujets a été faite de manière à avoir un effectif identique de sujets appariés en âge dans chaque groupe soit 24 sujets SEP présentant une forme primaire progressive (SEP-PP) et 24 sujets présentant une forme secondaire progressive (SEP-SP).

Selon le phénotype clinique étudié, la prédominance féminine ou masculine chez les patients SEP varie. En conséquence, dans les essais cliniques récents, le ratio d'enrôlement H:F chez des sujets SEP-PP est proche de 1:1, celui des sujets SEP-SP est proche de 1:2, et il est de 1:3 chez les sujets SEP-RR (234), (235). Ainsi, nous avons tenu compte de ce ratio dans notre étude, afin que nos populations soient les plus représentatives possible de la réalité démographique. Les ratios H:F sont respectivement de 12:12 et 8:16 dans les groupes SEP-PP et SEP-SP.

Les distributions des différentes données démographiques et cliniques (âges, durée de la maladie, genre, score EDSS et sous-scores EDSS moteur et sensitif) des patients sont résumées dans le tableau ci-dessous (**Tableau 13**).

Lors de l'analyse longitudinale, la population d'étude a légèrement diminué avec la sortie de l'essai de deux patients présentant une forme primaire progressive de la maladie. Cependant, comme nous pouvons le voir dans ce **Tableau 13**, cela n'a pas d'impact sur la distribution des données démographiques des patients SEP-PP, les deux groupes restant appariés.

Données	Sujets SEP-PP n = 22	Sujets SEP-PP n = 24	Sujets SEP-SP n = 24	p-value
Âge				
Moyenne (écart-type) [ans]	53,7 (7,3)	53,6 (7,3)	51,5 (6,4)	n.s.
Médiane [max ; min] [ans]	52,5 [41 ; 64]	52,5 [41 ; 64]	51 [41 ; 62]	
Genre (H:F)	10:12	12:12	8:16	
EDSS				
Moyenne (écart-type)	6 (0,8)	6 (0,8)	6 (0,5)	n.s.
Médiane [max ; min]	6 [4,5 ; 7]	6 [4,5 ; 7]	6 [4,5 ; 7]	
EDSS moteur				
Moyenne (écart-type)	3 (1,2)	3 (1,2)	2,6 (0,5)	n.s.
Médiane [max ; min]	3 [1 ; 6,5]	3 [1 ; 6,5]	2,75 [1 ; 3,5]	
EDSS sensitif				
Moyenne (écart-type)	2,3 (0,9)	2,3 (0,9)	2,4 (1)	n.s.
Médiane [max ; min]	2,5 [0 ; 4]	2,5 [0 ; 4]	2,5 [0 ; 4]	
Durée de la maladie				
Moyenne (écart-type) [ans]	11,8 (5,8)	11,8 (5,8)	18,7 (8,2)	p < 0,05
Médiane [max ; min] [ans]	11,5 [4 ; 24]	11,5 [4 ; 24]	16,5 [7 ; 40]	

Tableau 13 : Données démographiques des patients participant à l'étude de différenciation des phénotypes primaire progressif et secondaire progressif.

5.1.2.Acquisitions IRM

Dans cet essai multicentrique, les acquisitions IRM sur lesquelles s'appuient nos analyses ont été effectuées au sein de cinq centres parmi les six participants : Marseille, Paris, Reims, Rennes et Toulouse. En effet, la séquence 3D-T1 de Clermont-Ferrand de résolution spatiale différente de celle appliquée dans les autres centres n'a pas été exploitée afin de ne pas risquer de biaiser l'analyse volumétrique.

Marseille, Paris et Rennes possèdent une IRM 3 Tesla Siemens MAGNETOM Véro (Erlanger, Allemagne). Les centres de Reims et Toulouse sont dotés quant à eux d'une IRM 3 Tesla Philips ACHIEVA.

Les paramètres d'acquisition des différentes séquences sont résumés dans le **Tableau 14** ci-dessous :

		SIEMENS	PHILIPS
T1-3D	Nombre de coupes	176	182
	Plan	Sagittal	Sagittal
	Résolution (mm³)	1,0 x 1,0 x 1,0	1,0 x 1,0 x 1,0
	TE (ms)	2,26	4,6
	TR (ms)	1900	
	Matrice (mm)	256 x 256 x 176	256 x 256 x 182
FLAIR	Nombre de coupes	144	44
	Plan	Sagittal	Axial
	Résolution (mm³)	1,0 x 1,0 x 1,1	1,0 x 1,0 x 3,0
	TE (ms)	399	80
	TR (ms)	5000	10000
	Matrice (mm)	255 x 255 x 159	240 x 240 x 132
Diffusion	Nombre de coupes	60	60
	Plan	Axial	Axial
	Résolution (mm³)	2,0 x 2,0 x 2,0	2,0 x 2,0 x 2,0
	TE (ms)	99	64
	TR (ms)	11000	10000
	Matrice (mm)	256 x 256 x 120	256 x 256 x 120

Tableau 14 : Paramètres d'acquisition des différentes séquences

5.1.3.Analyses d'images

Au cours de cette étude, nous avons réalisé différentes analyses parmi lesquelles

- des analyses morphométriques (changements de volume et de forme) au niveau du thalamus ;
- une analyse de la diffusivité moyenne, reflet de la microstructure du thalamus ;

- une analyse du volume lésionnel de la substance blanche.

Comme pour les études des chapitres précédents, nous avons utilisé les logiciels FSL version 4.9, Matlab version R2012b et LST version 1.2.3 (voir **Partie 4.1.3.1.1** de la partie expérimentale). Cette fois-ci l'objectif n'est plus de comparer des sujets SEP à des sujets contrôles, mais deux groupes de patients SEP de formes progressives. De plus, les données morphométriques ainsi que le volume lésionnel ont été mesurés à douze mois d'intervalle permettant ainsi de suivre leurs évolutions. Enfin, la technique utilisée pour évaluer ce volume lésionnel a permis de l'explorer de manière plus localisée. Chaque centre participant à l'essai étant responsable d'un type d'analyse, l'accord du centre investigateur de Rennes a été obtenu pour étudier, à M0, la diffusivité thalamique moyenne.

5.1.3.1. Traitement des données transversales

5.1.3.1.1. *Analyses morphométriques*

5.1.3.1.1.1. *Prise en compte des lésions de la SB*

Comme nous l'avons précédemment expliqué (voir **Partie 4.1.3.1.1** de la partie expérimentale), il est nécessaire de tenir compte des lésions de la substance blanche pour effectuer des mesures volumétriques. Nous avons utilisé une technique identique à celle présentée dans la **Partie 4.1.3.1.1.1** afin d'obtenir des images pondérées en T1 corrigées de la charge lésionnelle de la SB.

5.1.3.1.1.2. *Mesures volumétriques*

5.1.3.1.1.2.1. *Mesure du volume lésionnel*

Dans cette étude, le VL-T2 a été mesuré, séparément dans chacun des hémisphères cérébraux pour obtenir des valeurs plus localisées. Le calcul a alors reposé sur le même algorithme (LST) que celui utilisé dans le chapitre précédent (**Partie 4.1.3.1.1.1**) avec toutefois un recalage des images 3D-T1 et FLAIR dans l'espace du MNI nous permettant ainsi l'application des masques nécessaires à cette mesure. Pour ce faire nous avons utilisé une méthode de normalisation spatiale en deux étapes : un recalage linéaire (tenant compte des différences majeures de forme et position de la tête des patients) et un recalage non-linéaire (tenant compte des différences anatomiques) ;

Les cartes de probabilité lésionnelle et la segmentation des lésions ont ensuite été effectuées de manière identique à l'étude précédente

Afin d'obtenir la mesure du volume lésionnel T2 de chaque hémisphère nous avons appliqué la méthode présentée par Ceccarelli *et al.* (99) et avons ainsi utilisé des masques de chaque

hémisphère cérébral (wfu_pickatlas:www.fmri.wfubmc.edu/download.html), dans lesquels nous avons classé avec SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8>) les voxels contenant les lésions comme appartenant à l'un ou l'autre des hémisphères et les avons convertis en volume (mL) avec l'outil imcalc (<http://robjellis.net/tools.html>). SPM8 et imcalc ont tous deux été utilisés à partir de Matlab.

5.1.3.1.1.2.2. Mesures du volume des différents compartiments tissulaires

Nous avons mené une mesure de volume de la SB, de la SG et du parenchyme cérébral sur les images 3D-T1 à l'aide de l'outil SIENAX (FSL) comme dans l'étude précédente (voir **Partie 4.1.3.1.1.2.**) ce qui nous a permis d'obtenir pour chaque sujet : la BPF, la WMF et la GMF.

5.1.3.1.1.2.3. Mesures volumétriques des noyaux gris centraux

Pour chaque sujet et chaque hémisphère, nous avons calculé le volume normalisé (NIV) du thalamus, du putamen, du noyau caudé, du noyau accumbens, du pallidum et de l'hippocampe avec les algorithmes FIRST et BET. Ce volume est exprimé, pour chacune des structures et chacun des sujets, en tant que rapport du volume de la structure par le volume intracrânien, comme dans l'étude précédente (voir **Partie 4.1.3.1.1.3.**).

5.1.3.1.1.3. Mesures de changements de forme des structures sous-corticales

L'outil FIRST nous a également permis d'effectuer une analyse des changements de forme des structures sous-corticales.

De la même manière que précédemment (voir **Partie 4.1.3.1.2** de la partie expérimentale) nous avons :

- localisé la région de ces structures présentant des changements de forme significatifs entre les deux groupes de patients ;
- extrait, pour chaque sujet, la valeur moyenne sur l'ensemble de la surface de la structure des déplacements significatifs ainsi que son écart type ;
- calculé voxel à voxel, pour chacun des deux groupes, la moyenne et l'écart type des déplacements ;
- calculé, pour chaque groupe de patients, une carte de la moyenne, des déplacements et leur écart-type en distinguant les déplacements négatifs des déplacements positifs.

5.1.3.1.2. Analyses de la diffusivité moyenne

L'analyse de la Diffusivité Moyenne, ou MD (Mean Diffusivity), a été réalisée à l'aide de l'outil *FMRI's Diffusion Toolbox* (FDT) disponible dans la bibliothèque FSL (220). FDT est un logiciel composé de plusieurs programmes permettant de corriger les images issues de séquence de diffusion, de mesurer le tenseur et d'effectuer une analyse par tractographie (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT>).

5.1.3.1.2.1. Préparation des images à l'analyse de la diffusivité moyenne

Correction des distorsions causées par les courants de Foucault

La première étape des pré-traitements a consisté en la correction des distorsions causées par les courants de Foucault. En effet, les courants de Foucault, ou « *Eddy currents* », des courants électriques induits par les variations rapides du champ magnétique, sont particulièrement fréquents en IRM de diffusion du fait de l'importance du gradient de lecture de la séquence Echo Planar Imaging (EPI) utilisée. Ils vont alors provoquer des artefacts dans le sens du codage de phase pendant l'acquisition du plan de Fourier. Cette correction a été réalisée à l'aide de l'outil « *eddycorrect* de FSL ».

Segmentation du volume cérébral

Nous avons ensuite, pour chaque sujet, segmenté le volume cérébral et obtenu son masque à l'aide de BET.

5.1.3.1.2.2. Calcul du tenseur

A l'aide de *dtifit* (FDT, FSL) et du masque précédemment réalisé, nous avons obtenu pour chaque sujet, une image de la MD de l'ensemble du cerveau à partir des séquences EPI.

5.1.3.1.2.3. Transformations spatiales, création de masques et mesure de la diffusivité moyenne thalamique

L'objectif de ces analyses est de calculer la diffusivité thalamique moyenne et d'effectuer des comparaisons voxel à voxel des valeurs de MD entre les deux groupes de patients. Pour cela, différentes étapes de post-traitement sont nécessaires (**Figure 52**).

Recalage des cartes de MD dans l'espace du T1

Toutes les images de MD ont été recalées dans l'espace natif de chaque sujet, qui, dans le cas présent correspond aux images anatomiques pondérées en T1.

Pour ce faire, nous avons recalé l'image acquise à $b=0$ pendant l'acquisition de la séquence de diffusion (c'est-à-dire l'image non pondérée en diffusion) à l'aide d'une transformation linéaire (12 degrés de liberté) par l'outil FMRIB's Linear Image Registration Tool (FLIRT) de FSL. La mesure de similarité utilisée est celle de l'information mutuelle normalisée, mesure de référence en recalage d'image multimodale (213).

Nous avons ensuite utilisé la matrice de transformations générées afin de recalculer, pour chaque sujet, la carte de MD dans l'espace des images pondérées en T1.

Pour chaque sujet nous avons ainsi une carte de MD dans l'espace natif : MD_{T1} .

Recalage des cartes de MD dans le MNI.

Ensuite, nous avons recalé les cartes MD_{T1} dans l'espace de l'atlas MNI152. Cette normalisation spatiale a été effectuée en deux étapes :

- Un recalage linéaire par FLIRT : nous avons alors recalé les images pondérées en T1 dans l'espace du MNI et avons utilisé la transformée inverse de ce recalage pour initialiser la deuxième étape de la normalisation ;
- Un recalage non linéaire par « *FMRIB's Non-linear Image Registration Tool* » (FNIRT) : là aussi en recalant d'abord les images pondérées en T1 dans le MNI puis en utilisant la transformée inverse de cette première opération.

À la suite de cette étape, nous avons, pour chaque sujet une carte de MD dans le MNI : MD_{MNI} .

Création de masques des thalami droit et gauche.

Afin de créer un masque des thalami droit et gauche, nous avons utilisé la segmentation des structures sous-corticales réalisée par FIRST. En effet, cet algorithme crée pour chaque sujet une image dans laquelle chaque structure sous-corticale présentera une intensité spécifique. Nous avons donc appliqué un seuil à ces images en fonction de cette intensité et avons binarisé les images résultantes. Ainsi nous obtenions pour chaque sujet un masque des thalami que nous avons appliqué sur nos images de MD_{T1} afin d'obtenir des cartes de MD des thalami droit et gauche : MD_{Thal} .

Recalages des MD_{Thal} dans le MNI

Nous avons alors appliqué la même méthode que celle utilisée pour obtenir les MD_{MNI} à partir des MD_{T1} à savoir la transformation en deux étapes des MD_{Thal} afin d'obtenir ces dernières cartes de MD dans le MNI : $MD_{Thal(MNI)}$

Ces dernières cartes sont alors utilisées lors de l'analyse statistique afin d'effectuer des comparaisons entre les deux groupes.

Carte de MD moyenne au sein de chacun des groupes étudiés : MD_{SEP-PP} et MD_{SEP-SP} .

Ces cartes ont été construites en calculant voxel à voxel la moyenne des valeurs de MD dans chacun des groupes.

Extraction de la MD moyenne mesurée au niveau des thalami MD_{MOY}

La moyenne individuelle de la MD au niveau de la région thalamique où l'on retrouve des différences significatives de MD entre les deux groupes a été calculée à l'aide des outils *fsmaths* et *fsstats*. Pour ce faire on a, dans un premier temps, créé un masque de ces régions où la MD est significativement différente en binarisant l'image statistique par un seuil de 0,95. Nous avons ensuite

appliqué ce masque aux images individuelles de $MD_{Thal(MNI)}$ et avons calculé, pour chaque sujet, la moyenne des voxels de l'image résultante : MD_{MOY} .

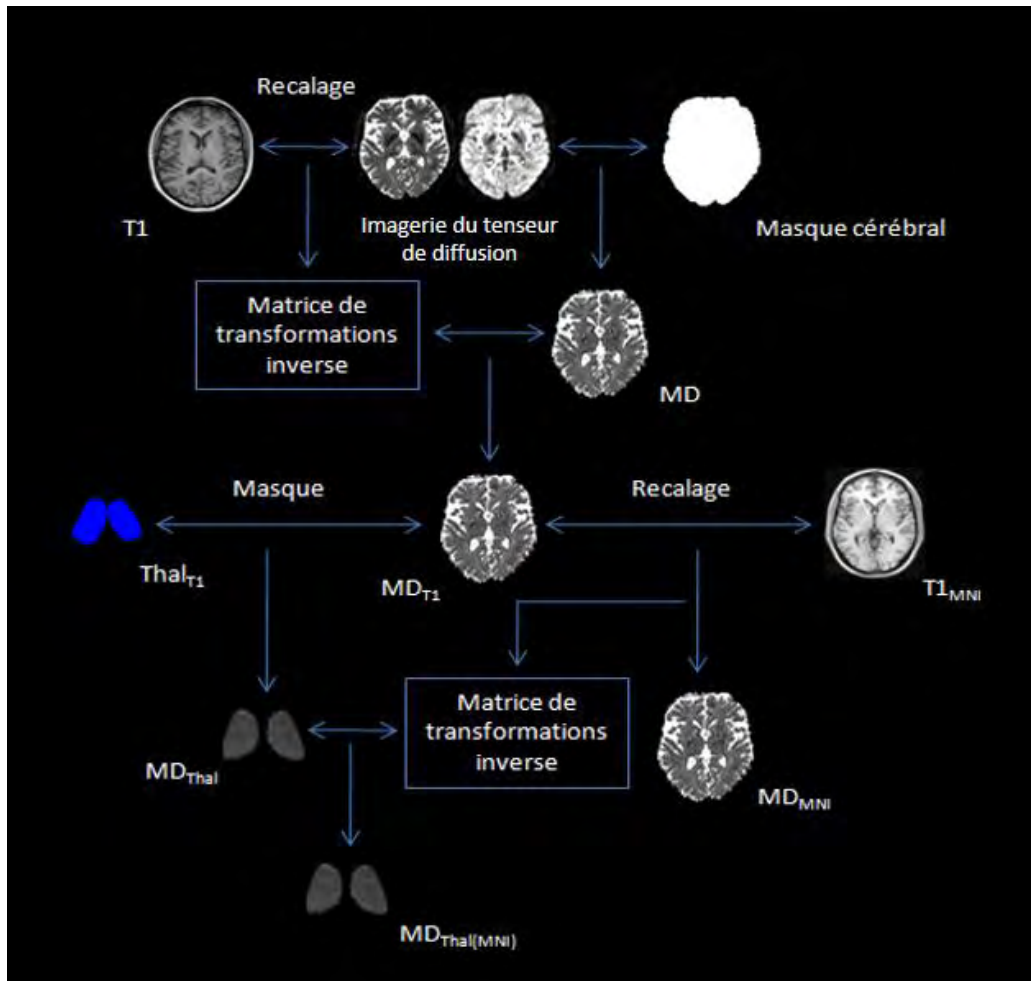


Figure 52 : Mesure de la diffusion moyenne thalamique $MD_{Thal(MNI)}$

Aussi nous souhaitons localiser, dans chacun des groupes de patients, les régions du thalamus présentant des valeurs de MD élevées. Pour cela, nous avons calculé, voxel à voxel, la moyenne de la MD (Figure 53) au sein des sujets SEP-PP et des sujets SEP-SP.

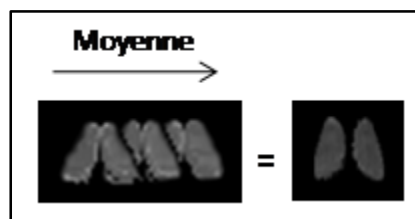


Figure 53 : Exemple de calcul, voxel à voxel, de la MD moyenne mesurée chez les patients SEP-PP

5.1.3.2. Traitements des données longitudinales

Lors de cette étude longitudinale nous avons mesuré l'atteinte thalamique (en termes de changements de volume et de forme) ainsi que le volume lésionnel de la substance blanche à douze mois d'intervalle.

5.1.3.2.1. *Analyses morphométriques*

5.1.3.2.1.1. *Mesures volumétriques*

5.1.3.2.1.1.1. *Prise en compte des lésions de la SB et transformations spatiales*

Comme pour l'analyse transversale, les images ont également été corrigées pour la charge lésionnelle de la SB.

Nous avons ensuite utilisé l'algorithme «*Structural Image Evaluation with Normalisation of Atrophy*», SIENA (FSL), afin d'obtenir aux temps M0 et M12 les images de chaque sujet recalées sur un espace de référence se trouvant à mi-distance de ces deux images. En effet cela permet d'affecter, lors de l'étape de recalage, les mêmes déformations aux deux images temporelles plutôt que de n'en déformer qu'une en particulier dans le cas où l'on n'aurait recalé qu'une image sur l'autre.

5.1.3.2.1.1.2. *Extraction des mesures volumétriques*

Nous avons alors appliqué la même méthodologie que précédemment décrite afin de mesurer :

- le volume lésionnel de la substance blanche ;
- le volume ainsi que les changements de forme du thalamus.

5.1.4. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel Statistica® (V8.0; Statsoft Inc., Tulsa, OK, U.S.A.). Une analyse préalable de chacune des mesures avec le test de Shapiro-Wilk a permis d'identifier la nature normale ou non des distributions afin de choisir des tests pour données paramétriques ou non paramétriques.

Le ratio H:F étant différent dans chacun des groupes, une analyse de variance factorielle permet de vérifier l'absence d'interaction significative entre le genre et le phénotype pour chacune des mesures.

5.1.4.1. Données transversales

Dans un premier temps nous avons étudié l'effet de groupe sur chacune des mesures morphométriques (volume lésionnel, volume normalisé des structures sous-corticales et changements de forme) ainsi que sur la microstructure du thalamus (diffusivité moyenne).

Dans un deuxième temps nous avons étudié les relations dans chacun des groupes

- entre les mesures, pour lesquelles nous avons trouvé un effet de groupe significatif ;
- entre ces mesures IRM et les marqueurs cliniques ;
- entre l'atteinte de la SB et l'atteinte de la SG.

5.1.4.2. Données longitudinales

Dans un premier temps nous avons confronté les valeurs obtenues à M0 et M12, puis, dans un second temps nous avons comparé l'évolution de l'atteinte thalamique à l'évolution du volume lésionnel.

5.2. Résultats

5.2.1. Traitements des données transversales

5.2.1.1. Analyses morphométriques

5.2.1.1.1. *Mesures volumétriques*

Les résultats des différentes analyses volumétriques sont résumés dans le **Tableau 15**.

5.2.1.1.1.1. *Mesure du volume lésionnel*

Comme les épaisseurs de coupes des séquences FLAIR faites sur les IRM Siemens et les IRM Philips étaient différentes, nous avons, dans un premier temps, vérifié si cela n'affectait pas les résultats.

Pour ce faire nous avons mesuré l'effet Machine (Siemens vs Philips) ainsi que l'effet Phénotype clinique (sujets SEP-PP vs sujets SEP-SP) à l'aide d'une analyse de variance factorielle.

Les résultats montrent que nous n'avons pas d'effet Machine : $F(1, 48) = 0,79$; $p = 0,378$.

L'interaction Machine \times Phénotype n'est également pas significative : $F(1, 48) = 2,39$; $p = 0,130$.

Nous avons alors évalué l'effet de groupe sur les volumes lésionnels mesurés à droite et à gauche à l'aide du test de Kruskal-Wallis.

Bien que le volume lésionnel apparaisse plus élevé chez les patients SEP-SP, nous ne retrouvons pas de différence significative entre les deux groupes (**Figure 54**).

Lors de l'application d'un test de Wilcoxon pour données appariées, nous ne constatons pas de différence significative entre le volume lésionnel mesuré à droite et celui mesuré à gauche.

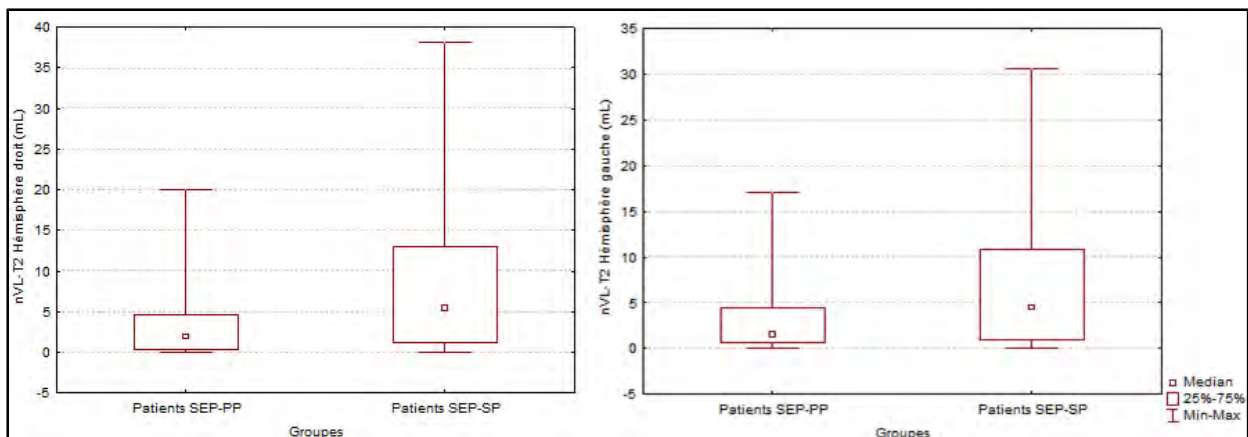


Figure 54 : Volume lésionnel normalisé (nVL) mesuré au niveau de l'hémisphère droit (à gauche) et de l'hémisphère gauche (à droite) sur les images pondérées en T2.

5.2.1.1.1.2. Mesures du volume des différents compartiments tissulaires

Afin de comparer les différences de volume cérébral global, de la fraction de substance grise et de la fraction de substance blanche entre nos deux groupes nous avons utilisé le test de Kruskal-Wallis. Le seuil de significativité a été fixé à 0.017 selon la méthode de Bonferroni pour tenir compte de l'erreur due aux comparaisons multiples.

Les résultats ne démontrent pas de différences significatives entre les deux groupes de sujets concernant les mesures de la fraction de parenchyme cérébral, de la fraction de substance grise et de la fraction de substance blanche (Figure 55).

En effet nous avons retrouvé aux tests de Kruskal-Wallis,

- pour la BPF : $H(1, N = 48) = 0,680$ et $p = 0,41$
- pour la GMF : $H(1, N = 48) = 0,383$ et $p = 0,54$
- pour la WMF : $H(1, N = 48) = 0,096$ et $p = 0,76$

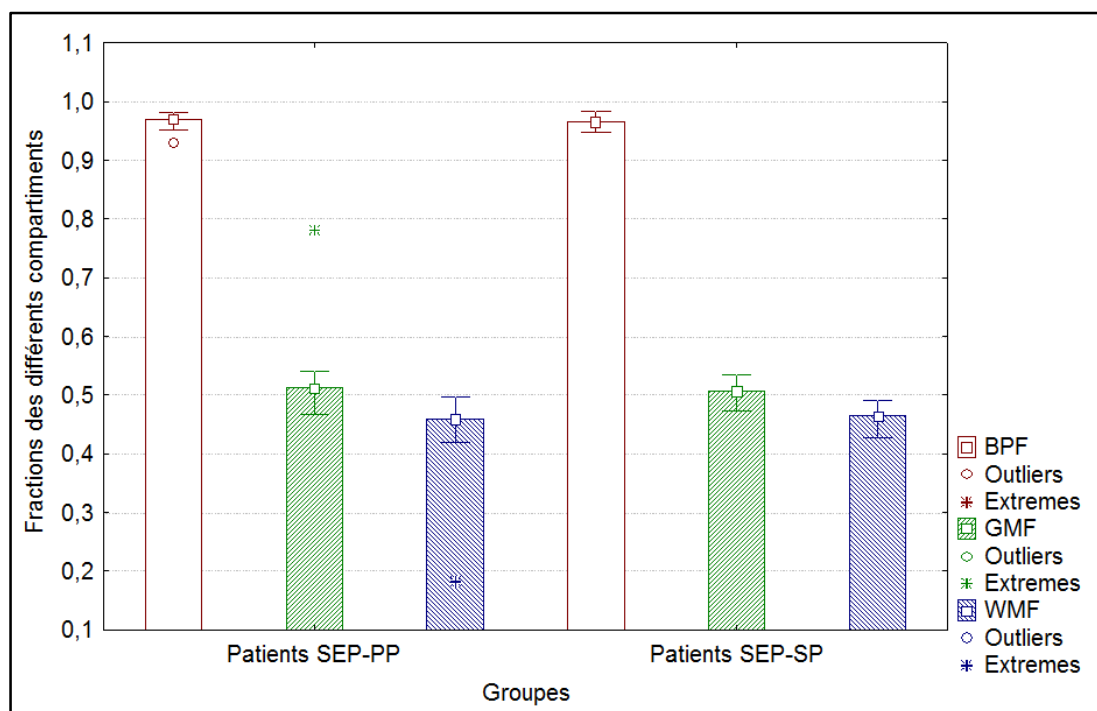


Figure 55: Représentations des fractions des différents compartiments tissulaires dans chacun des groupes de patients

Lorsque l'on regarde individuellement les valeurs obtenues, il apparaît qu'un sujet SEP-PP présente des valeurs extrêmes de fraction de substance blanche et de substance grise et semble ainsi présenter une diminution de volume de la substance blanche et une augmentation de volume de la substance grise sans pour autant que ces variations extrêmes ne se reflètent au niveau du parenchyme cérébral.

5.2.1.1.1.3. Mesures volumétriques des noyaux gris centraux

Afin de diminuer le nombre de comparaisons multiples, nous avons dans un premier temps exploré les corrélations entre les NIV de chaque structure mesurés au niveau des hémisphères droit et gauche à l'aide d'un test de corrélation des rangs de Spearman.

Les valeurs des volumes normalisés (NIV) à droite et à gauche étant significativement corrélées, nous avons alors utilisé leur valeur moyenne pour chaque structure (**Figure 56**).

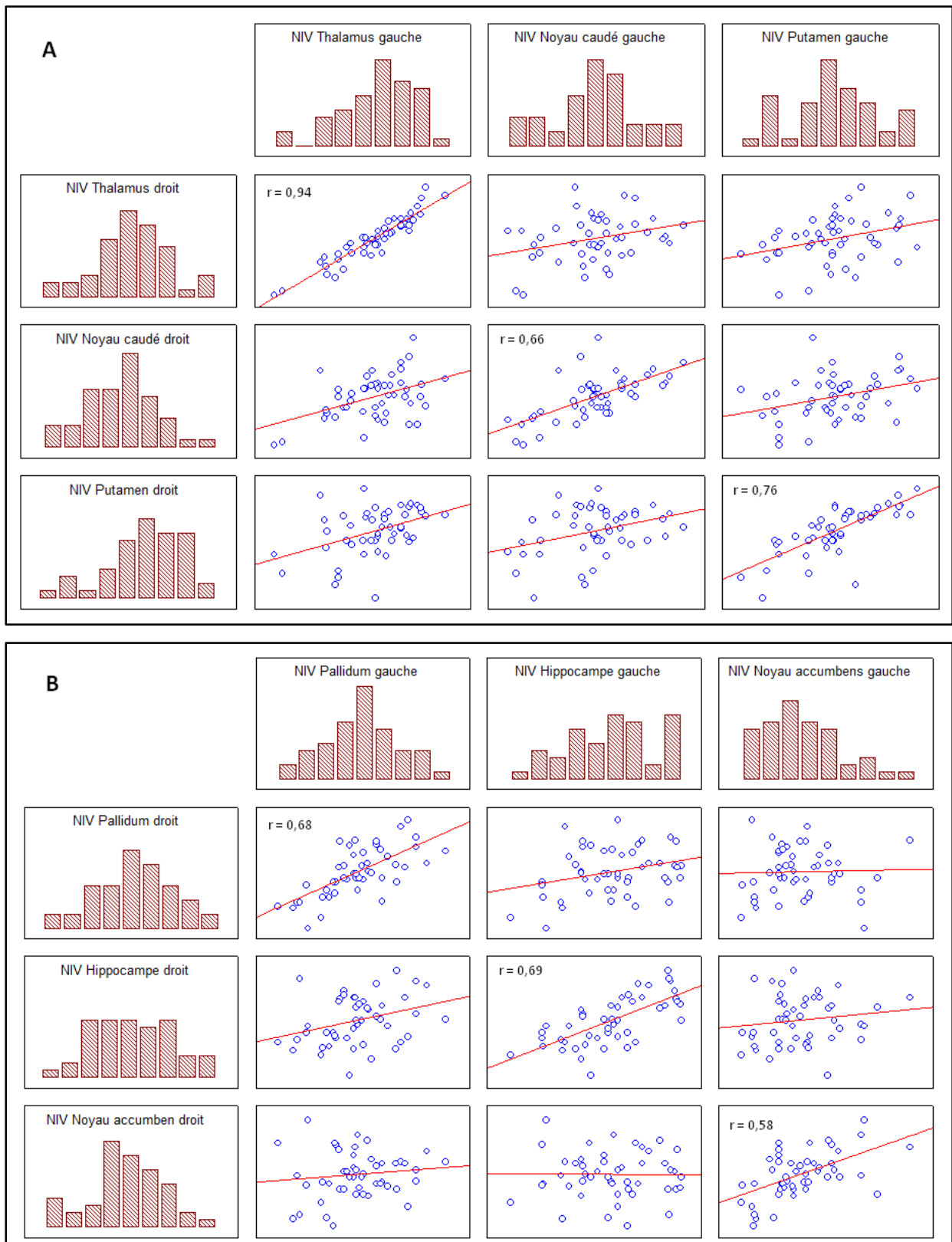


Figure 56.A. et B. : Résultats des analyses de corrélations menées sur l'ensemble des sujets entre les volumes normalisés (NIV) des structures sous-corticales mesurés au niveau des hémisphères droit et gauche ($p < 0,0001$)

La comparaison, entre les 2 groupes, des valeurs calculées des NIV de chaque structure sous-corticale a été menée à l'aide d'une MANOVA de dimension 6 (les six structures sous-corticales étudiées) et à un seul facteur (l'appartenance au groupe SEP-PP ou SEP-SP). Ainsi nous avons étudié l'effet des 6 structures et l'effet de groupe ainsi que leurs interactions.

Un test post-hoc (test de Fisher) nous permet ensuite d'évaluer, parmi les résultats significatifs de la MANOVA, quelles interactions entre les effets principaux sont significativement différentes les unes des autres.

Les résultats montrent un effet de groupe significatif ($F(1, 48) = 5,78$; $p < 0,05$).

L'analyse statistique montre également une interaction significative entre les valeurs de volumes normalisés des structures sous-corticales et les groupes considérés : $F(5, 240) = 2,80$; $p < 0,05$ (Figure 57).

Le test post-hoc révèle que, parmi les structures, seul le thalamus présente une diminution significative de volume ($p < 0.0001$).

L'application d'un t-test pour données appariées corrigé du risque d'erreur des comparaisons multiples ($p < 0,001$) a fait ressortir des différences significatives entre les valeurs de NIV mesurées à droite et celles mesurées à gauche ($NIV_{droite} < NIV_{gauche}$).

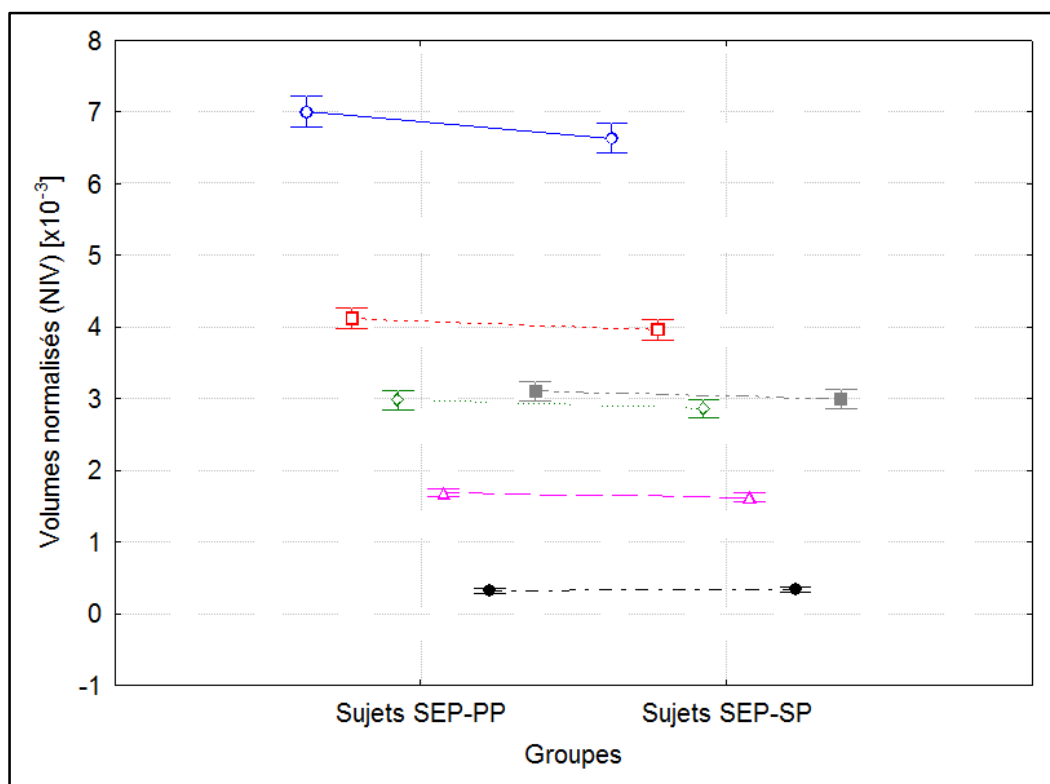


Figure 57 : Résultats de la comparaison, entre sujets SEP-PP et SEP-SP, des volumes normalisés (NIV) mesurés au niveau du thalamus (en bleu), du noyau caudé (en rouge), du putamen (en vert), du pallidum (en rose), de l'hippocampe (en noir) et du noyau accumbens (en gris).

Structures		Sujets SEP-PP	Sujets SEP-SP	p-value
NIV Structures sous-corticales <i>Moyenne ± écart type</i>	Noyau accumbens	0,32 ± 0,06	0,33 ± 0,09	n.s.
	Putamen	4,10 ± 0,26	3,90 ± 0,44	n.s.
	Noyau caudé	3,00 ± 0,26	2,89 ± 0,35	n.s.
	Pallidum	1,68 ± 0,14	1,61 ± 0,15	n.s.
	Thalamus	7,17 ± 0,48	6,80 ± 0,51	<0.0001
	Hippocampe	3,10 ± 0,29	3,00 ± 0,34	n.s.
Volume Lésionnel T2 Médiane [min ; max]	cerveau entier	3,24 [0 ; 37,02]	9,67 [0 ; 68,70]	n.s.
	hémisphère droit	1,95 [0 ; 19,96]	5,48 [0 ; 38,04]	n.s.
	hémisphère gauche	1,54 [0 ; 17,06]	4,48 [0 ; 30,66]	n.s.
Fraction Médiane [min ; max]	BPF	97,0 [92,9 ; 98,2]	96,6 [94,7 ; 98,5]	n.s.
	WMF	45,8 [18,4 ; 49,7]	46,5 [42,7 ; 49,1]	n.s.
	GMF	51,3 [46,7 ; 78,3]	50,7 [47,3 ; 53,6]	n.s.

Tableau 15 : Résultats des analyses volumétriques

5.2.1.1.2. Mesures de changements de forme des structures sous-corticales

Localisation des changements de forme significativement différents entre les patients SEP-PP et les patients SEP-SP

Concernant l'analyse des changements de forme, nous avons utilisé le Modèle Linéaire Généralisé et la statistique t en résultant pour estimer, entre les deux groupes de sujets SEP, les différences statistiques entre les positions des vertex issus du maillage représentant chaque structure sous-corticale. Ces différences sont représentées dans un système de coordonnées en 3 dimensions. Afin de tester la significativité des différences trouvées dans l'analyse à l'échelle du vertex, nous avons utilisé les mêmes tests que ceux utilisés dans les études précédentes : les tests de permutations (randomise, FSL) et la méthode de correction pour comparaisons multiples TFCE. Afin de pouvoir interpréter les différences significatives localement, les résultats sont affichés sur une surface en 3 dimensions représentant la structure sous-corticale.

Les tests de permutations réalisés au niveau de la surface des différentes structures n'ont permis de distinguer qu'au niveau des thalami des zones présentant des différences locales de forme entre les deux groupes de sujets. Ainsi, nos résultats montrent une atteinte préférentielle sur toute la face supérieure ainsi que sur les régions antérieure et postérieure de la face inférieure. Au niveau du thalamus gauche seules les régions antéro- et postéro-supérieures présentent des différences significatives entre les deux groupes (**Figure 58**).

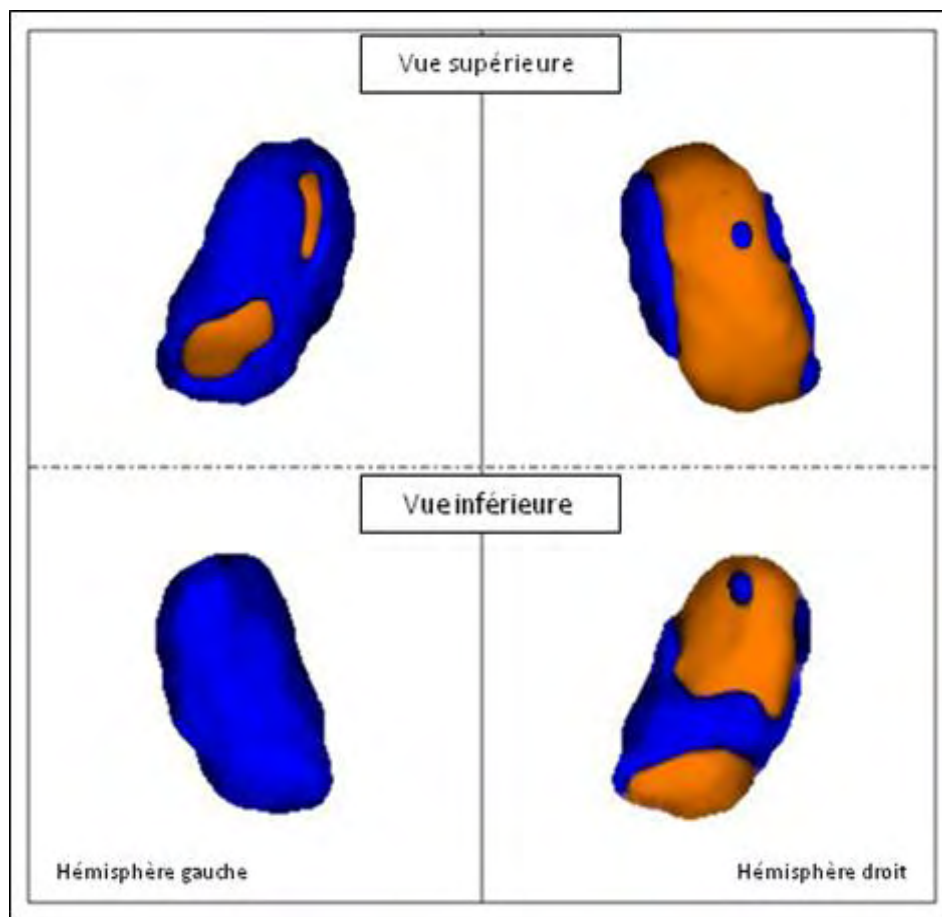


Figure 58 : Régions des thalami droit et gauche affectées par des différences significatives (en orange) entre les deux groupes de patients.

Extraction, pour chaque sujet, de la moyenne des déplacements mesurés sur l'ensemble de surface des thalami droit et gauche au sein des deux groupes.

Les déplacements moyens ainsi que leur écart-type mesurés, pour chaque patient, au niveau des thalami droit et gauche sont représentés ci-dessous sur la **Figure 59**.

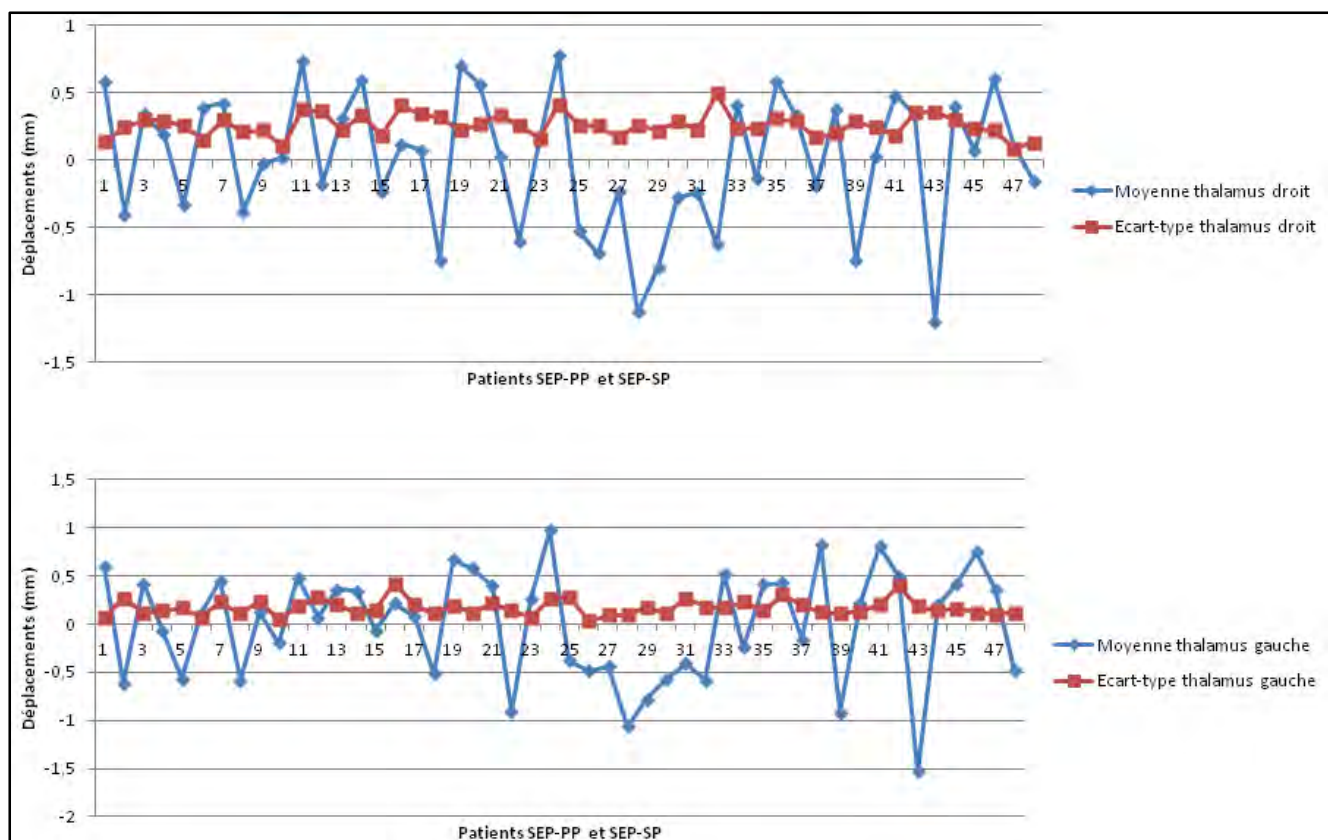


Figure 59 : Moyennes et écarts-types des déplacements mesurés sur l'ensemble de la surface des thalami droit (en haut) et gauche (en bas) pour chaque patient

Les mesures de changements significatifs de forme moyens des surfaces thalamiques droite et gauche effectuées à l'échelle du groupe sont résumées dans le **Tableau 16** ci-dessous. Nous remarquons qu'en moyenne les déplacements mesurés sont négatifs chez les patients SEP-SP et positifs chez les patients SEP-PP.

Déplacements (mm)	SEP-PP	SEP-SP
Thalamus droit		
Médiane [min ; max]	0,13 [-0,74 ; 0,79]	-0,14 [-1,2 ; 0,6]
Moyenne (écart-type)	0,13 (0,53)	-0,13 (0,43)
Thalamus gauche		
Médiane [min ; max]	0,17 [-0,91 ; 0,97]	-0,20 [-1,53 ; 0,82]
Moyenne (écart-type)	0,11 (0,47)	-0,11 (0,64)

Tableau 16 : Déplacements mesurés sur l'ensemble de la surface des thalami droit et gauche au sein de patients SEP-PP et SEP-SP

Extraction, pour chacun des deux groupes, de la moyenne des déplacements mesurée à l'échelle du voxel et distinction des déplacements négatifs et positifs.

Les figures ci-dessous représentent :

- **Figure 60** : La moyenne (A), mesurée voxel à voxel, des déplacements affectant les surfaces thalamiques de chacun des groupes ainsi que leur écart type (B).
- **Figure 61** : La moyenne mesurée voxel à voxel, des déplacements négatifs en valeur absolue (A) et positifs (B) des surfaces thalamiques de chacun des groupes.
- **Figure 62** : L'écart type, mesuré voxel à voxel, de ces déplacements négatifs (A) et positifs (B) des surfaces thalamiques de chacun des groupes.

Sur la **Figure 60.A**, les valeurs de déplacements moyens sont représentées, chez les patients SEP-PP, sur une échelle allant du bleu (0.06 mm) au rouge (0,2 mm). Concernant les sujets SEP-SP, cette même échelle est utilisée, cependant, en bleu sont représentés des déplacements de -0,06 mm et en rouge ceux de -0,2 mm. Les écart-types sont représentés selon un code de couleurs allant du bleu au rouge dans le sens des valeurs croissantes.

Lorsque l'on compare les déplacements chez les patients SEP-PP (première ligne) et chez les patients SEP-SP (deuxième ligne), on remarque que ces derniers sont de même intensité mais de signe contraire. Ces déplacements semblent, dans chacun des groupes, plus importants au niveau de l'hémisphère droit. Cependant les écart-types mesurés au niveau des thalami droit et gauche sont identiques et apparaissent équivalents dans chacun des groupes.

Concernant la **Figure 61** et la **Figure 62**, les valeurs croissantes d'intensité des voxels sont également représentées par un code de couleur allant du bleu au rouge.

Pour les déplacements négatifs (**Figure 61.A.**), nous observons que l'intensité des voxels, représentant l'importance des déplacements, est plus élevée chez les sujets SEP-SP mais que ce sont les sujets SEP-PP qui présentent de plus grands déplacements positifs (**Figure 61.B.**).

Enfin, au niveau des extrémités antérieures et postérieures, les écart-types des déplacements négatifs sont plus importants chez les sujets SEP-SP et ceux des déplacements positifs sont quant à eux plus importants chez les sujets SEP-PP.

Sur chacune de ces figures nous pouvons remarquer que les régions du thalamus présentant des déplacements dont les valeurs absolues sont les plus élevées sont identiques dans chacun des groupes

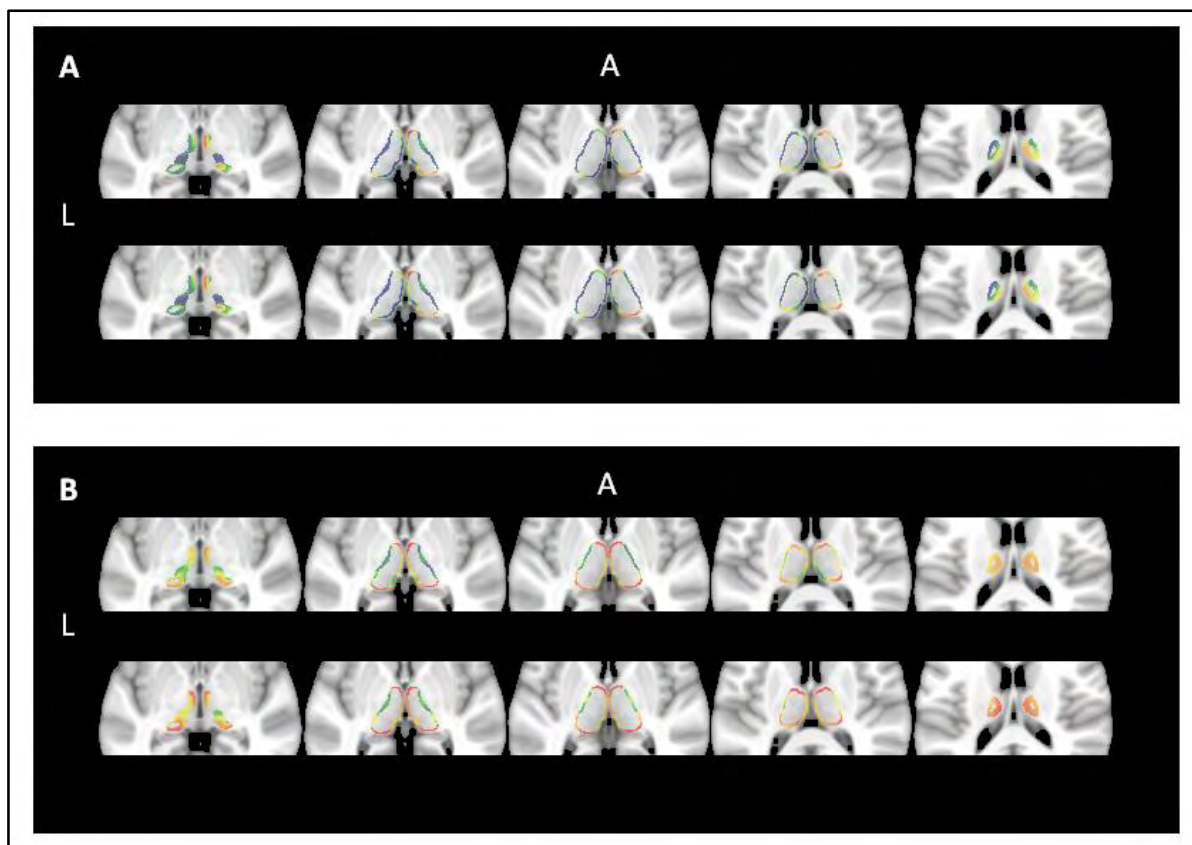


Figure 60 : Déplacements moyens (A) et écart-types (B) mesurés chez les patients SEP-PP (première ligne) et les patients SEP-SP (deuxième ligne).

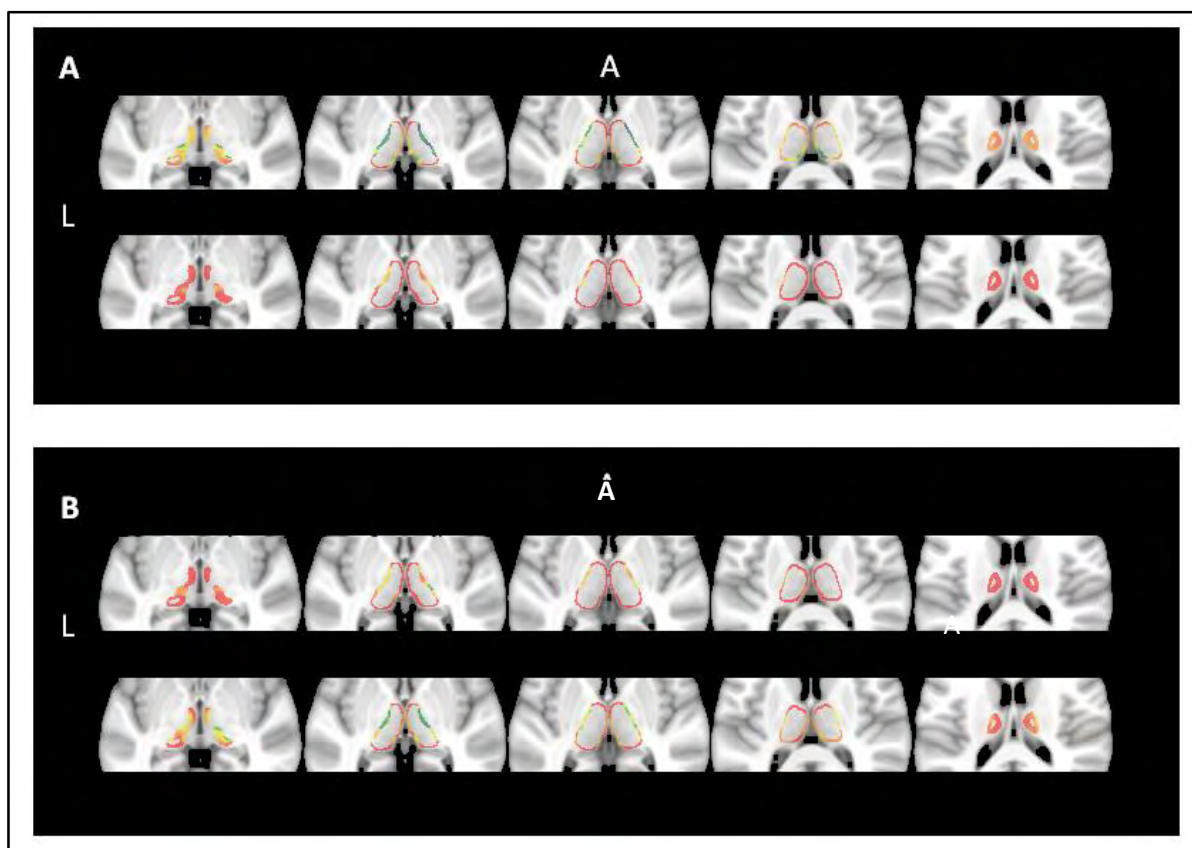


Figure 61 : Déplacements négatifs (A) et positifs (B) chez les sujets SEP-PP (première ligne) et SEP-SP (deuxième ligne)

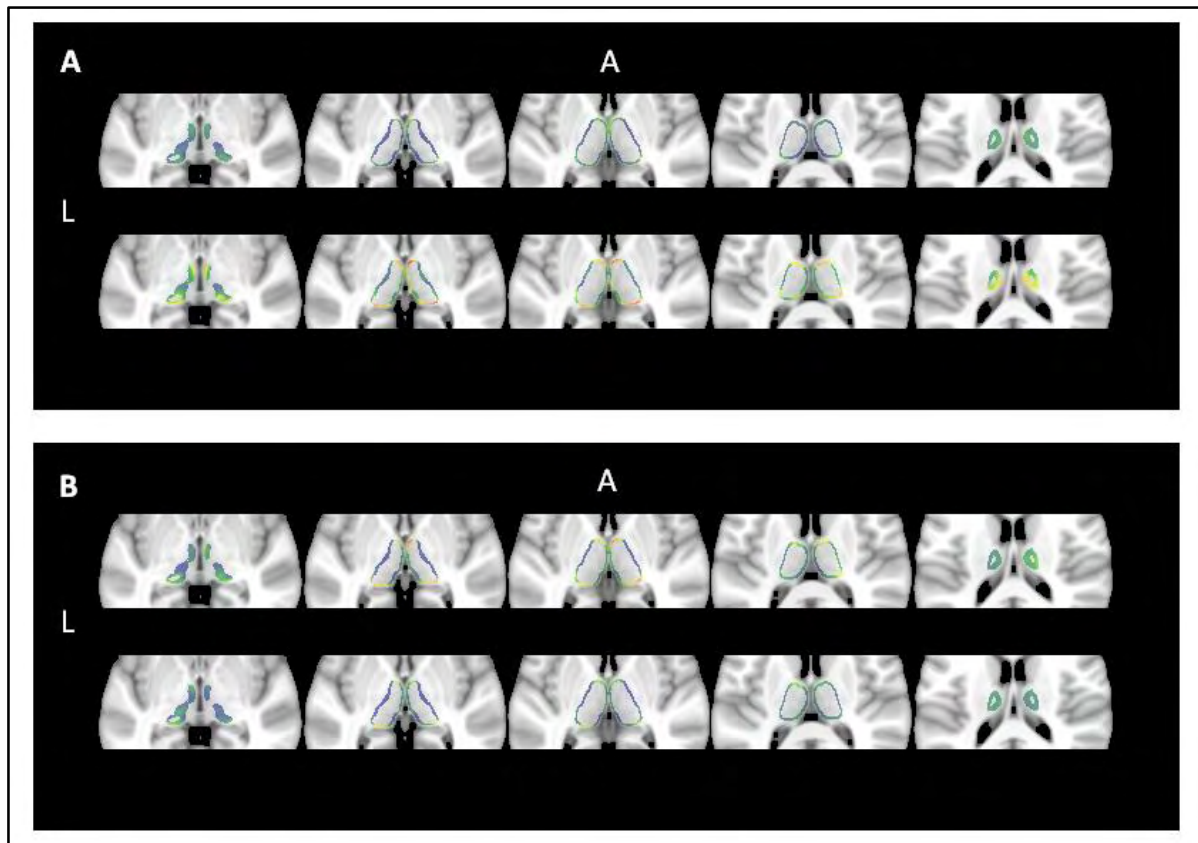


Figure 62 : Ecart-types des déplacements négatifs (A) et positifs (B) chez les sujets SEP-PP (première ligne) et SEP-SP (seconde ligne)

5.2.1.2. Analyses de la diffusivité moyenne

Lorsque nous comparons, à l'échelle du voxel, la diffusivité thalamique moyenne de chacun des groupes par des tests de permutations, il apparaît des différences significatives (non corrigées pour les risques d'erreurs par famille de comparaison) au niveau de la région antéro-supérieur du thalamus (voir Figure 63). A partir de l'atlas « *Oxford Thalamic Connectivity Atlas* » nous avons pu identifier les aires corticales auxquelles sont connectées ces zones. Il est ainsi apparu qu'il s'agit de la région thalamique en relation avec les aires du cortex préfrontal.

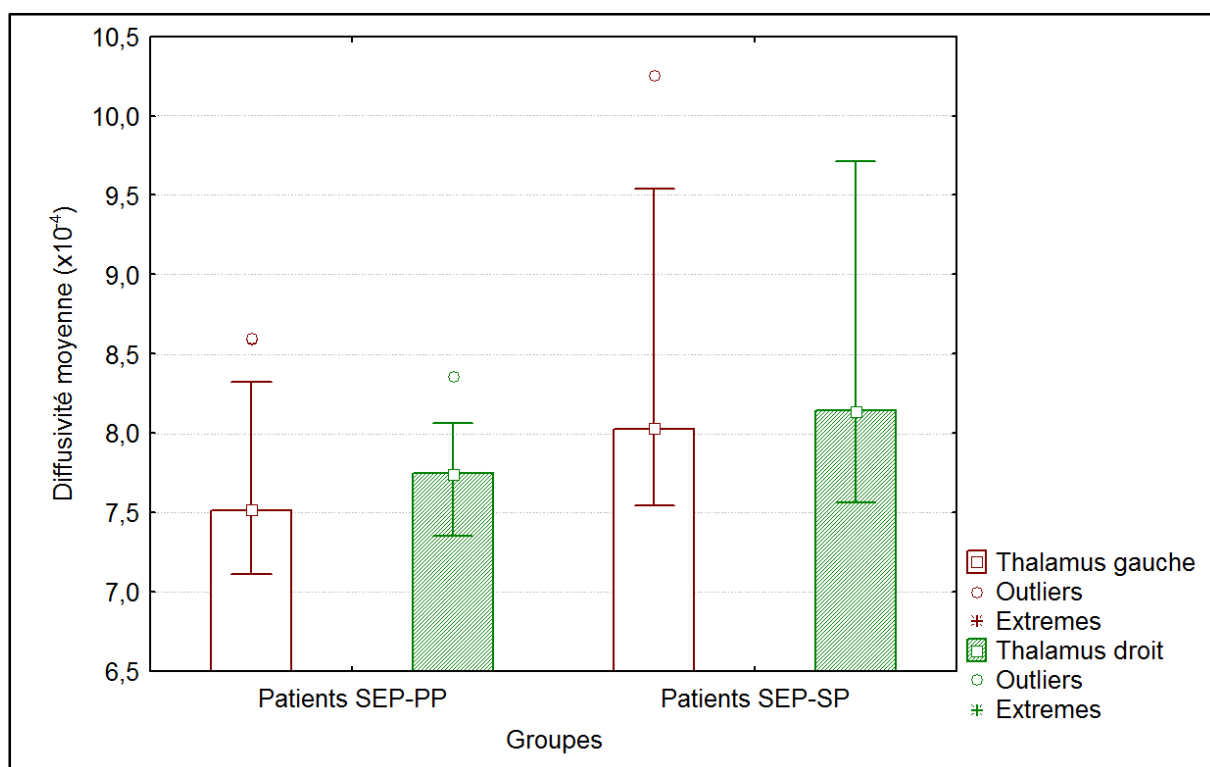


Figure 63 : Diffusivité moyenne au sein de chacun de groupes de patients.

Lorsque l'on regarde, au niveau des voxels significativement différents, l'intensité de la diffusivité moyenne et son écart-type dans chacun des groupes, il apparaît que moyenne et écart-type sont plus importants chez les sujets SEP-SP (Figure 64). L'atteinte est symétrique entre les thalami droit et gauche dans chacun des groupes.

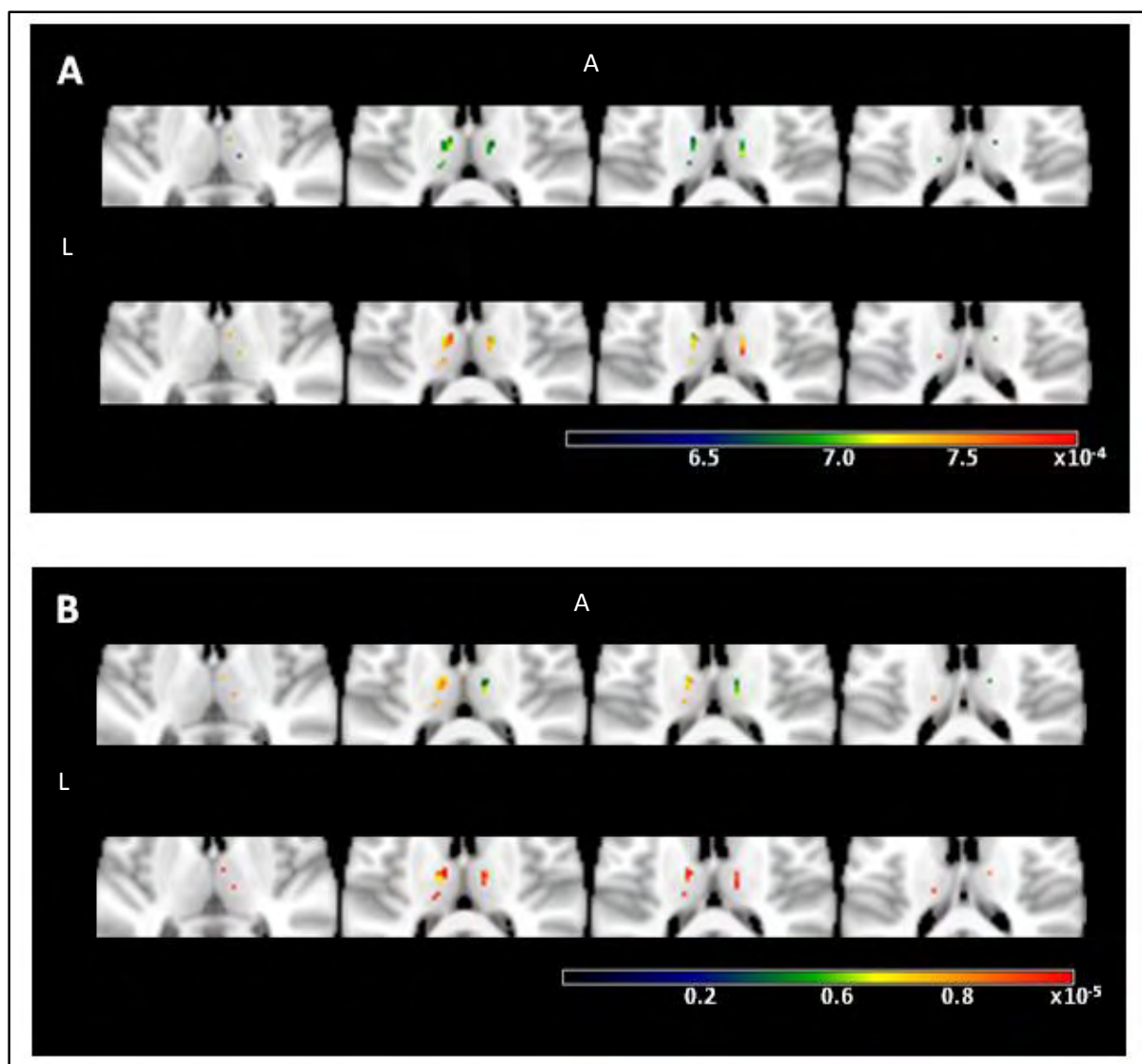


Figure 64 : Moyenne (A) et écart-type (B) de la diffusivité moyenne mesurés au niveau du groupe de patients SEP-PP (première ligne) et SEP-SP (deuxième ligne).

Nous avons étudié la co-localisation des changements significatifs de forme et de diffusivité moyenne entre les deux groupes.

Les résultats sont représentés sur la Figure 65. Les valeurs croissantes de significativité des changements de formes et de diffusivité moyenne sont représentées, respectivement, sur une échelle allant du rouge au jaune et du bleu au vert. Si l'on compare les régions du thalamus où l'on observe des changements significatifs de forme et des variations de diffusivité moyenne entre les deux groupes, on remarque au niveau de la région antéro-supérieure du thalamus des différences significatives de forme et de DM.

Ces voxels sont situés au niveau de régions thalamiques présentant, selon l'« Oxford thalamic connectivity atlas », une probabilité plus élevée d'être structurellement connectée au cortex préfrontal ainsi qu'au cortex temporal.

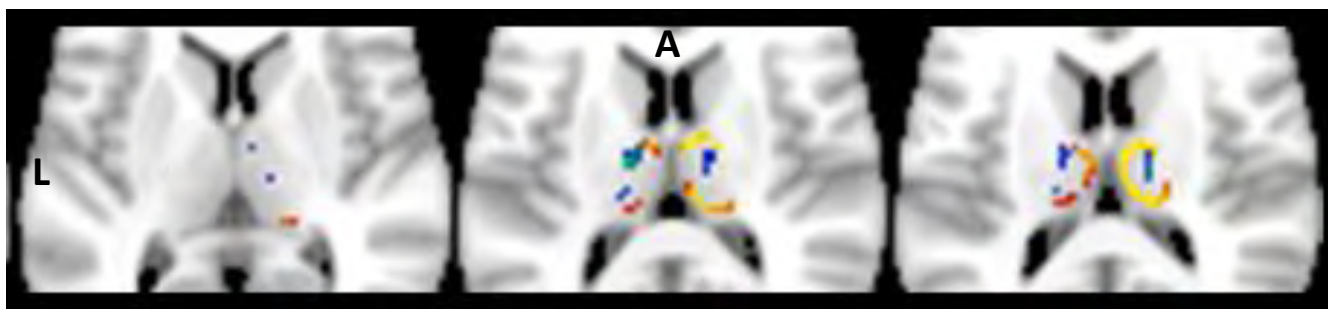


Figure 65 : Co-localisation des régions présentant des changements de forme et des valeurs de diffusivité moyenne significativement différents entre les deux groupes de sujets

5.2.1.3. Corrélations

Corrélations entre mesures morphométriques et diffusivité moyenne

Lorsque l'on regarde, au niveau du thalamus, les corrélations entre les changements de NIV, les changements de forme et les modifications de MD mesurés au niveau de l'hémisphère droit et gauche, nous nous apercevons que pour chacune de ces trois mesures, l'atteinte thalamique droite est corrélée à l'atteinte thalamique gauche :

- $r = 0,94$ pour le NIV ;
- $r = 0,90$ pour les changements de forme;
- $r = 0,96$ pour le DM.

Nous étudierons alors les NIV, les changements de forme et la MD comme la moyenne des valeurs obtenues à droite et à gauche et cela afin de limiter les comparaisons multiples.

L'étude de la relation entre ces trois mesures a été effectuée à l'aide du test de corrélations des rangs de Spearman. Nous n'avons retrouvé aucune corrélation significative entre NIV, changements de forme et diffusivité moyenne.

Corrélations entre volume lésionnel de la substance blanche et atteinte thalamique

Nous avons voulu savoir si le volume lésionnel était corrélé aux changements morphologiques et microstructuraux. Pour ce faire, nous avons utilisé un test de corrélations des rangs de Spearman. Aucune corrélation significative n'a été retrouvée sur l'ensemble de la population entre volume lésionnel et atteinte thalamique. Seules les corrélations mesurées chez les patients SEP-SP sont apparues significatives ($p < 0,017$) entre le VL-T2 et NIV ($r = -0,50$) et entre VL-T2 et changements de formes ($r = -0,75$).

Nous avons ensuite voulu savoir si les valeurs de déplacements de la surface thalamique ainsi que la diffusivité moyenne mesurés au niveau du voxel étaient corrélés avec le volume lésionnel. Cependant ces deux mesures étant évaluées à l'échelle du voxel (il s'agit donc de mesures locales),

nous avons voulu les corrélérer avec une mesure de volume lésionnel mesuré au niveau de lobes cérébraux spécifiques et cela afin d'avoir une estimation la plus locale possible de ce volume. Ainsi nous avons mesuré le volume lésionnel dans les lobes frontaux, temporaux et pariétaux. De la même manière que lors de la mesure du volume lésionnel de chacun des hémisphères, nous avons utilisé des masques de ces trois lobes (wfu_pickatlas:www.fmri.wfubmc.edu/download.html) et en avons extrait le volume lésionnel de chacun des lobes à l'aide de SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8>) et de l'outil imcalc (<http://robjellis.net/tools.html>) sur Matlab.

Les résultats des mesures volumétriques sont donnés dans le **Tableau 17** ci-dessous.

Volume lésionnel (mL) Médiane [min ; max]	Hémisphère droit	Hémisphère gauche
Frontal	1,248 [0 ; 18,088]	1,044 [0 ; 14,392]
Pariétal	0,168 [0 ; 4,128]	0,144 [0 ; 3,16]
Temporal	1,032 [0 ; 7,936]	0,964 [0 ; 9,312]

Tableau 17 : Volumes lésionnel mesuré au niveau des différents lobes cérébraux

Il apparait alors que le volume lésionnel est plus important au niveau des lobes frontaux et temporaux qu'au niveau des lobes pariétaux.

Concernant l'analyse des corrélations, nous retrouvons une relation, au niveau de l'hémisphère droit, entre le volume lésionnel mesuré au niveau du lobe temporal et les changements de forme du thalamus droit (**Figure 66**). Selon l'« *Oxford thalamic connectivity atlas* » il est apparu que les voxels significativement corrélés à ce volume lésionnel sont, en majorité, des voxels du thalamus très probablement connectés anatomiquement avec le cortex temporal (**Tableau 18**).



Figure 66 : Résultats aux tests de corrélation entre changements de forme et volume lésionnel mesuré au niveau des différents lobes

					Coordonnées (MNI)			
					X _{max}	Y _{max}	Z _{max}	
					(vox)	(vox)	(vox)	Cortex
VL- Tempora	Thalamus Droit	2	36	0,959	88	115	72	Temporal
		1	20	0.962	69	101	85	Pariétal postérieur

Tableau 18 : Clusters des voxels dont l'intensité (déplacements) est significativement corrélée aux volumes lésionnels (VL) mesurés au niveau des différents lobes

Concernant la diffusivité moyenne, nous avons également retrouvé des voxels, au niveau des thalami droit et gauche, significativement corrélés (non corrigé pour comparaisons multiples) avec le volume lésionnel mesuré au niveau des lobes temporaux (Figure 67.A.), frontaux (Figure 67.B.) et pariétaux (Figure 67.C.). Les clusters de voxels, ainsi que les régions corticales avec lesquelles ces voxels sont le plus probablement reliés anatomiquement, sont présentés dans le Tableau 19.

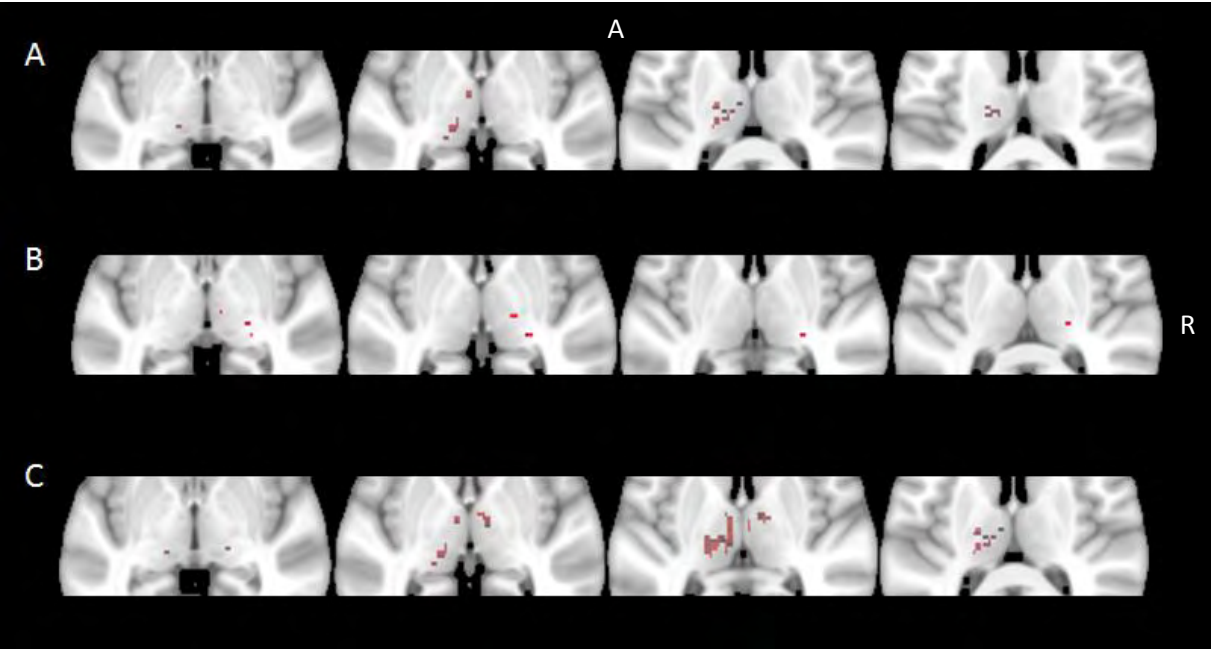


Figure 67 : Résultats aux tests de corrélation entre diffusivité moyenne et volume lésionnel mesuré au niveau des lobes frontaux (A), pariétaux (B) et temporaux (C)

		Coordonnées (MNI)						Cortex
		Index	Voxels	p-value max	X _{max} (vox)	Y _{max} (vox)	Z _{max} (vox)	
VL-Fronal	Thalamus Gauche	4	173	0,993	54	51	41	Moteur primaire
		3	11	0,985	43	57	39	Préfrontal
		2	2	0,969	54	47	36	Occipital
		1	1	0,953	54	50	34	Pariétal postérieur
VL-Pariétal	Thalamus Droit	3	4	0,993	33	49	36	Pariétal postérieur
		2	2	0,994	36	54	37	Pariétal postérieur
		1	1	0,995	41	55	36	Préfrontal
VL-Temporal	Thalamus Gauche	2	14	0,984	53	46	37	Temporal
		1	4	0,975	46	48	40	Préfrontal
	Thalamus Droit	3	25	0,99	39	59	39	Préfrontal
		2	4	0,965	43	58	39	Temporal
		1	1	0,966	36	51	35	Pariétal postérieur

Tableau 19 : Clusters des voxels dont l'intensité (diffusivité moyenne) est significativement corrélée aux volumes lésionnels (VL) mesurés au niveau des différents lobes

Corrélations entre mesures IRM et données cliniques

Lors de l'application de test de corrélations des rangs de Spearman nous n'avons retrouvé, aucune corrélation significative entre les données cliniques (durée de la maladie, EDSS, EDSS moteur, EDSS sensitif) et mesures IRM (T2-VL, NIV, MD et changements de forme).

5.2.2. Traitement des données longitudinales

Afin d'explorer la relation entre l'atteinte thalamique et l'atteinte de la substance blanche, nous avons mesuré et examiné les corrélations entre l'évolution de ces deux atteintes.

L'évolution de chacune des mesures a été évaluée par la différence des valeurs à M0 par celles à M12.

5.2.2.1. Analyses morphométriques

Les résultats obtenus aux différentes analyses sont résumés dans le Tableau 20.

5.2.2.1.1. Analyses volumétriques

5.2.2.1.1.1. Mesure du volume lésionnel

Le volume lésionnel apparaît plus élevé à M0 et M12 chez les patients SEP-SP. De même l'écart-type est plus important dans ce groupe de sujets.

Nous avons alors comparé les valeurs obtenues à M0 et M12 à l'aide du test de Wilcoxon pour données appariées. Le seuil de significativité a été fixé à 0,001 afin d'effectuer une correction pour comparaisons multiples.

Les résultats ne montrent aucune différence significative.

Une analyse MANOVA de dimension 2 (T2-VL (M0)/T2-VL (M12)) et à un seul facteur (l'appartenance au groupe SEP-PP ou SEP-SP) a été menée afin d'étudier l'interaction entre, d'une part les valeurs obtenues à M0 et M12, et d'autre part le groupe auquel appartient les sujets.

Aucune interaction signification n'a été retrouvée : $F(1, 44) = 2,76$; $p = 0,10$.

La **Figure 68** ci-dessous représente la distribution de la différence de volume lésionnel entre M0 et M12 au sein de l'ensemble des deux groupes.

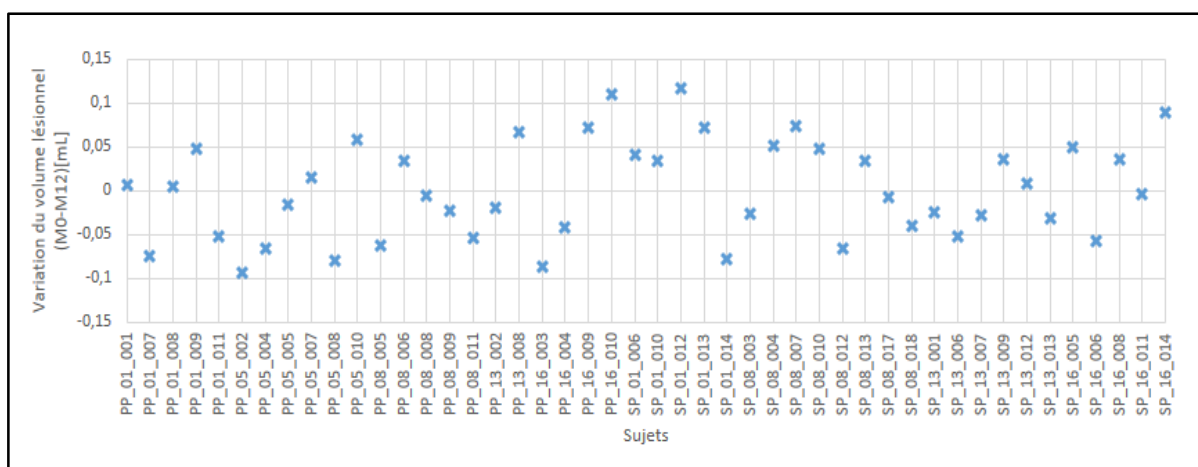


Figure 68 : Evolution du volume lésionnel mesuré entre M0 et M12 chez chacun des sujets

Nous n'observons pas, visuellement, d'effet de groupe sur l'évolution du volume lésionnel.

De plus, un test de corrélation des rangs de Spearman nous a permis d'étudier la relation entre le volume lésionnel tel qu'il est mesuré à M0 et M12.

Il apparait une corrélation significative entre les valeurs obtenues à M0 et M12 (**Figure 69**).

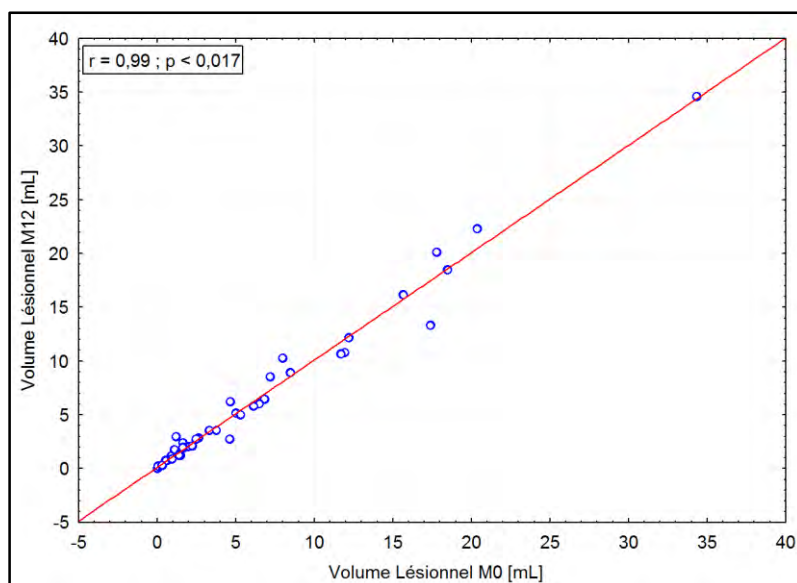


Figure 69 : Évaluation de la corrélation entre le volume lésionnel mesuré à M0 et à M12 sur l'ensemble de la population

5.2.2.1.1.2. Mesures volumétriques du thalamus

Les volumes thalamiques droit et gauche étant significativement corrélés à M0 ($r = 0,97$) et M12 ($r = 0,96$), nous les avons alors moyennés.

La comparaison, à l'aide de tests-t corrigés pour comparaisons multiples ($p < 0,001$), des valeurs obtenues au niveau du thalamus à M0 et M12 n'a révélée aucune différence significative.

Une analyse MANOVA de dimension 2 (NIV (M0)/NIV (M12)) et à un seul facteur (l'appartenance au groupe SEP-PP ou SEP-SP) a été menée afin d'étudier l'interaction entre, d'une part les valeurs obtenues à M0 et M12, et d'autre part le groupe auquel appartient les sujets.

Aucune interaction signification n'a été retrouvée : $F(1, 44) = 1,33$; $p = 0,26$.

La Figure 70 ci-dessous représente la variation en un an du volume thalamique chez chaque sujet.

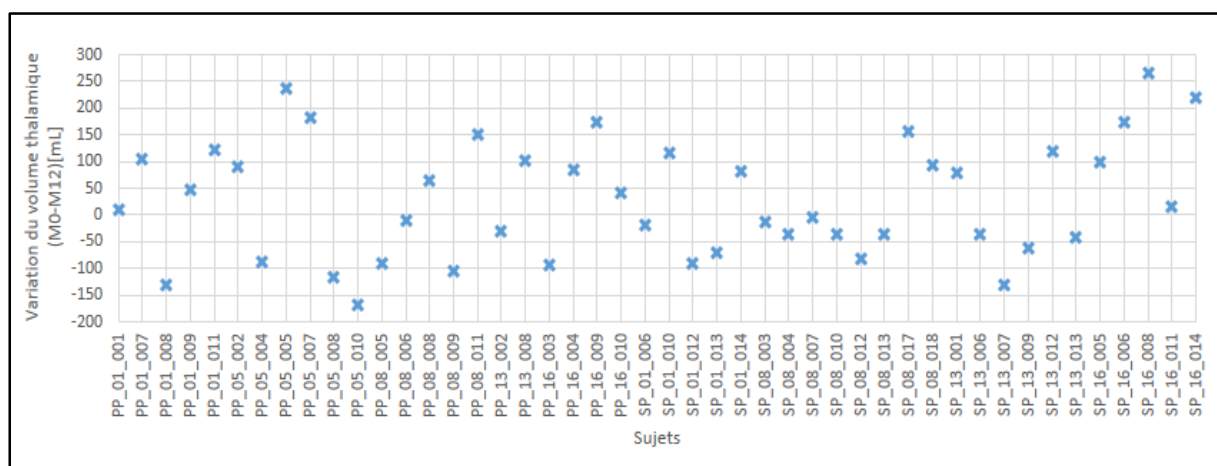


Figure 70 : Variation individuelle du volume thalamique entre M0 et M12

Lorsque nous regardons la **Figure 70**, il n'apparaît pas d'effet de groupe quant à l'évolution du volume thalamique.

De plus, un test de corrélation des rangs de Spearman nous a permis d'étudier la relation entre le volume thalamique tel qu'il est mesuré à M0 et M12.

Il apparaît une corrélation significative entre les valeurs obtenues à M0 et M12 (**Figure 71**).

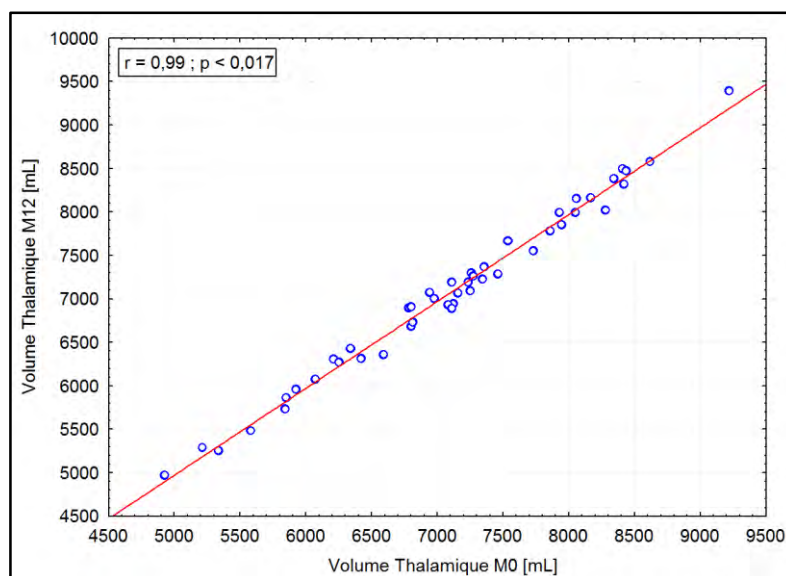


Figure 71: Évaluation de la corrélation entre le volume thalamique mesuré à M0 et à M12 sur l'ensemble de la population

5.2.2.1.2. Analyse de changements de forme

Les déplacements moyens ont été extraits individuellement en mesurant la valeur moyenne de ces déplacements sur l'ensemble de la surface de la structure.

La comparaison, à l'aide de tests-t corrigés pour comparaisons multiples ($p < 0,001$), des valeurs de déplacements obtenues au niveau du thalamus à M0 et M12 n'a révélée aucune différence significative.

Une analyse MANOVA de dimension 2 (Changements de forme (M0)/Changements de forme (M12)) et à un seul facteur (l'appartenance au groupe SEP-PP ou SEP-SP) a été menée afin d'étudier l'interaction entre, d'une part les valeurs obtenues à M0 et M12, et d'autre part le groupe auquel appartient les sujets.

Aucune interaction signification n'a été retrouvée : $F(1, 44) = 0,00005$; $p = 0,99$.

La **Figure 72** représente variation en un an des changements de forme du thalamus chez chaque sujet.

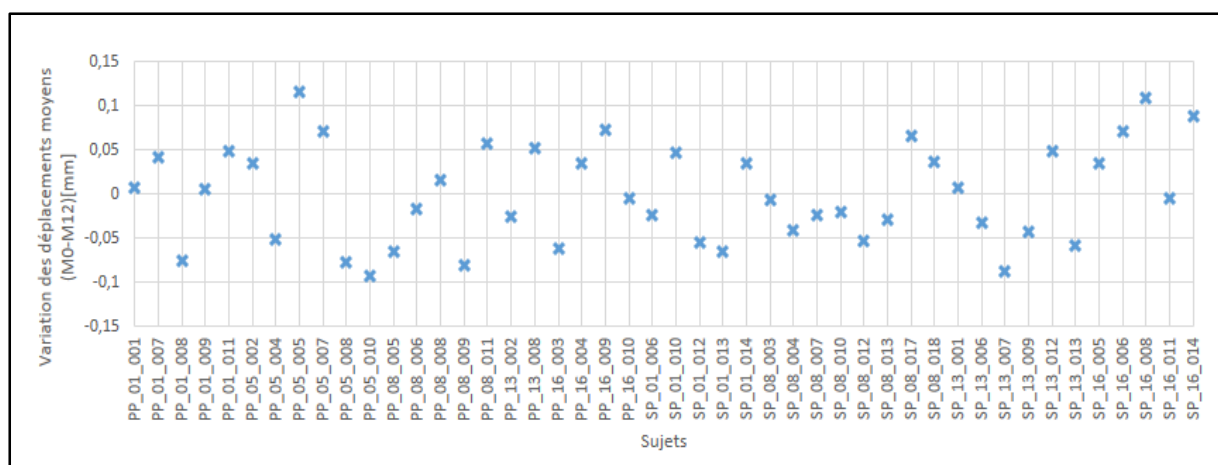


Figure 72: Variation individuelle des déplacements de la surface thalamique entre M0 et M12

Nous ne voyons pas apparaître un effet de groupe lorsque l'on regarde la distribution de la variation individuelle des changements de forme.

De plus, un test de corrélation des rangs de Spearman nous a permis d'étudier la relation entre les déplacements moyens de surface thalamique tels qu'ils sont mesurés à M0 et M12.

Il apparaît une corrélation significative entre les valeurs obtenues à M0 et M12 (**Figure 73**).

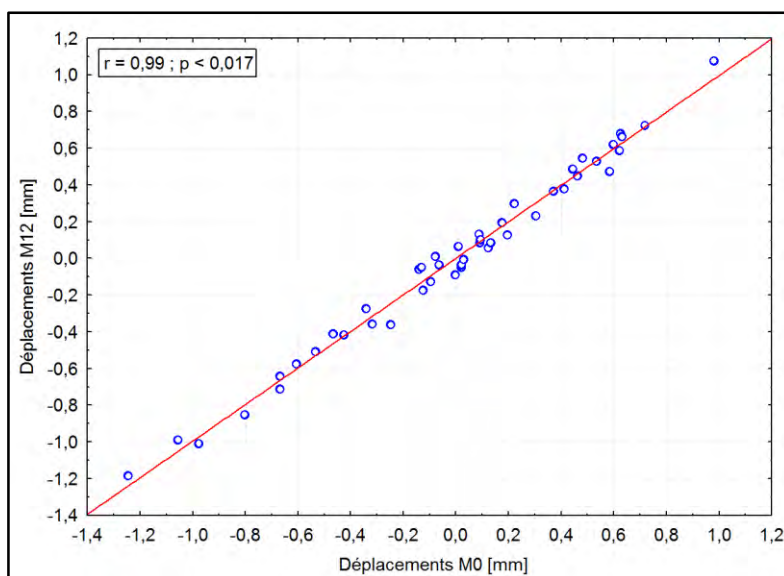


Figure 73 : Évaluation de la corrélation entre les déplacements de surface thalamique mesurés à M0 et à M12 sur l'ensemble de la population

	SEP-PP Médiane [min ; max]		SEP-SP Médiane [min ; max]	
	M0	M12	M0	M12
Volume (mm³)	7102,75 [4518 ; 9220,5]	6976 [4227 ; 9389]	7133,3 [4924 ; 8437,5]	7084 [4965 ; 8473]
Déplacements (mm)	0,06 [-0,80 ; 0,98]	0,03 [-0,85 ; 1,07]	0,02 [-1,24 ; 0,63]	0,03 [-1,19 ; 0,66]
VL-T2 (mL)	1,62 [0 ; 18,51]	1,99 [0,01 ; 18,45]	4,83 [0 ; 34,35]	5,48 [0 ; 34,57]

Tableau 20 : Volume du thalamus, déplacements de la surface thalamique et volume lésionnel mesurés au sein de chacun des groupes à M0 et M12

5.2.2.2. Corrélations

Nous avons alors étudié les corrélations entre l'évolution du volume lésionnel de la substance blanche et l'évolution de l'atteinte morphologique du thalamus à l'aide d'un test de corrélation des rangs de Spearman.

Du fait de l'absence d'interaction significative entre les valeurs obtenues à M0 et M12 (pour chacune des mesures) et le groupe, ces corrélations ont été mesurées sur l'ensemble de la population.

Nous n'avons pas observé de corrélations significatives entre les anomalies détectées au niveau de la substance blanche et celles mesurées au niveau du thalamus.

Les seules corrélations significatives retrouvées concernent l'évolution des changements de forme et l'évolution du volume du thalamus ($r = 0,99$).

5.3. Discussion

Après avoir constaté l'importance de l'atteinte thalamique et putaminale chez des patients atteints de SEP (précoce et chronique) en comparaison à des sujets contrôles appariés (en âge et genre), l'objectif de cette étude était d'explorer l'atteinte thalamique dans une population de patients SEP de forme progressive pour comparer formes progressives primaires et secondaires. De plus, nous nous sommes intéressés à la relation entre atteinte thalamique et lésions de la substance blanche, ces dernières représentées par le volume lésionnel.

Nos résultats ne révèlent de modifications morphologiques (volume et forme) et de différences de diffusivité moyenne (reflet de l'intégrité microstructurale) significatives entre SEP-SP et SEP-PP qu'au niveau du thalamus.

En effet, l'étude volumétrique a démontré que, parmi les structures sous-corticales, seul le thalamus présente un volume significativement plus faible chez les patients SEP-SP par rapport aux patients SEP-PP.

Cette différence morphologique a également été démontrée par l'analyse des changements de forme. Ces dernières années plusieurs études ont été menées sur les processus physiopathologiques impliqués dans l'évolution de la SEP. Ainsi, des comparaisons des marqueurs IRM ont été réalisées entre les patients présentant différents phénotypes cliniques mais peu d'études comparent les patients SEP-PP et SEP-SP, les considérant généralement plutôt dans un même groupe (SEP progressive). L'atrophie cérébrale est présente chez tous les patients SEP (236), néanmoins, Ceccarelli *et al.* ont retrouvé à l'aide d'une analyse effectuée à l'échelle du voxel (VBM), une atrophie de la substance grise plus importante chez les patients SEP-PP que chez les patients SEP-RR. Mais cette différence était cependant un peu moins prononcée entre les sujets SEP-PP et les sujets SEP-SP (73).

Comme nous l'avons déjà vu lors de la première étude, l'analyse des changements de forme permet d'explorer de manière plus précise la localisation de modifications morphologiques en les montrant prédominantes dans les régions antérieure et postérieure du thalamus, bilatéralement. De plus, lorsque l'on considère l'atrophie locale mesurée en surface, nous remarquons que ces derniers sont plus importants chez les sujets SEP-SP par rapport aux sujets SEP-PP, ce qui est accord avec les résultats de l'analyse volumétrique. Rappelons que ces changements de forme ne peuvent être considérés que de façon relative en référence à une structure spécifique à la population considérée. Le sens (négatif chez les patients SEP-SP et positif chez les patients SEP-PP) des déplacements moyens de chaque groupe, semble donc suggérer que les thalami sont affectés par des changements de forme globalement dirigés dans le sens d'une diminution de volume chez les patients SEP-SP par rapport aux patients SEP-PP.

Enfin, l'analyse volumétrique et l'analyse des changements de forme traduisent toutes deux des changements morphologiques des thalami entre sujets SEP-PP et SEP-SP non symétriques, puisqu'ils apparaissent plus conséquents au niveau de l'hémisphère cérébral droit qu'au niveau du gauche.

Outre l'analyse morphologique, la séquence de diffusion à MO a permis de mettre en avant une atteinte du thalamus plus élevée chez les patients SEP-SP que chez les patients SEP-PP. Cependant, contrairement à l'atteinte thalamique observée lors de l'analyse des NIV et des changements de forme, cette atteinte semble se manifester de manière symétrique entre les thalami droit et gauche. Quelques études transversales ont étudié l'atteinte thalamique à partir de mesures issues de séquences de diffusion bien qu'il s'agisse plutôt d'études comparatives entre patients SEP et sujets contrôles. Globalement, les auteurs retrouvent une augmentation de la MD chez les patients présentant différents phénotypes de SEP par rapport aux sujets contrôles (68)(74)(63).

Cette différence, retrouvée quant à l'atteinte thalamique entre les patients SEP-SP et SEP-PP, suggère la contribution de processus physiopathologiques distincts entre les deux formes de la maladie. Ceci est en accord avec les données présentes dans la littérature (237)(238)(239). Ces processus restent cependant actuellement non complètement élucidés.

Aussi, Ceccarelli *et al.*, lors d'une étude comparative entre patients présentant différents phénotypes, font l'hypothèse que le caractère progressif de l'atrophie thalamique chez les patients SEP peut être la conséquence d'une durée d'évolution de la maladie plus longue (170). Nos deux groupes de patients possèdent une durée d'évolution de la maladie significativement différente. Cette différence de durée de maladie aurait pu expliquer la dissemblance des résultats concernant la pathologie thalamique observée dans chacun des groupes. Cependant, nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative entre les données issues des acquisitions IRM et les données cliniques.

L'absence de corrélation significative entre les mesures de NIV, de changements de forme et de MD pourrait faire supposer que notre différence de volume du thalamus ne soit pas liée à une atteinte de son intégrité microstructurale. En effet, ces deux analyses sont sensibles à des aspects différents de la pathologie et apportent ainsi des informations complémentaires. Cependant, la limitation principale de cette analyse réside dans le fait que les valeurs de déplacements et de MD utilisés lors des tests de corrélation correspondent, à des valeurs obtenues en calculant, individuellement, la moyenne de ces mesures sur l'ensemble des voxels du thalamus affichant des différences significatives, et, de ce fait, entraîne une perte de l'information portée par ces mesures globales. Enfin, la co-localisation des changements de forme et de la différence de MD, significatifs entre les deux groupes, a mis en avant une atteinte commune, lors de ces deux analyses, de la région antéro-supérieure du thalamus.

Face à ces résultats nous nous sommes alors interrogés sur la relation entre l'atteinte thalamique et la pathologie mesurée au niveau de la substance blanche.

Nous n'avons pas retrouvé de corrélations significatives, sur l'ensemble de la population entre changements de forme, NIV et MD d'une part et le volume lésionnel d'autre part. Seuls les patients SEP-SP ont présentés des changements de volume et de forme significativement corrélés avec le volume lésionnel. Aussi, nous avons souhaité analyser ces relations de manière plus localisée. Pour ce faire, nous avons mesuré le volume lésionnel au niveau des trois lobes qui nous ont semblé les plus pertinents : les lobes frontaux, temporaux et pariétaux droits et gauches. En effet, ces lobes sont considérés comme étant ceux pour lesquels la fréquence d'occurrence de lésions est la plus élevée. Une petite fraction des voxels a présenté des corrélations significatives entre leur intensité (déplacements) et le volume lésionnel mesuré au niveau du lobe temporal. Concernant les valeurs de MD, nous avons retrouvé des corrélations significatives avec les trois lobes. Dans les deux cas (changements de forme et MD), les voxels dont l'intensité était significativement corrélée au volume lésionnel, sont localisés au niveau de régions du thalamus possédant la probabilité la plus élevée d'être en relation anatomique avec des aires corticales (pour la plus grande partie) cohérentes avec le lobe au sein duquel a été mesuré le volume lésionnel. Il faut cependant noter que ces résultats significatifs ne le sont plus si l'on tient compte des comparaisons multiples.

Ces résultats évoquent donc l'existence d'une relation, au moins partielle, entre l'atteinte de la substance blanche et l'atteinte thalamique. Ceci est en accord avec des études précédentes qui ont révélé, chez les patients SEP (de formes rémittente et progressive), des corrélations significatives entre la charge lésionnelle et la MD thalamique (63)(240). De même, il a été retrouvé dans la majorité des études, des corrélations entre une diminution de volume du thalamus et le VL-T2 (241)(74).

Il serait également intéressant d'évaluer la corrélation entre la pathologie thalamique et l'atteinte de la substance blanche d'apparence normale. En effet, il a été suggéré par Kutzelnigg *et al.* que ce type d'atteintes est prépondérant chez les patients présentant une forme progressive par rapport à ceux présentant une forme rémittente de la SEP (194).

Enfin, nous n'avons retrouvé aucune corrélation significative entre l'évolution du volume lésionnel et l'évolution des changements morphologiques du thalamus. Cependant, cette analyse longitudinale n'a été menée qu'à 12 mois d'intervalle. Ce laps de temps pourrait donc être insuffisant pour qu'il soit possible de relever une évolution significative de la pathologie identifiée à l'imagerie, qu'elle soit mesurée au niveau de la substance blanche ou du thalamus. Nous n'avons en effet retrouvé aucune différence significative entre les mesures réalisées à M0 et M12. Il est également possible que le fait de n'utiliser que des valeurs moyennes pour effectuer nos analyses affecte nos résultats. De

plus, dans les formes progressives de la maladie, on retrouve peu de nouvelles lésions actives (242) et l'atrophie cérébrale est déjà telle que son évolution peut être moindre que celle retrouvée chez des patients présentant une forme plus précoce de la SEP. L'étude se poursuivant, des analyses à M24 seront intéressantes pour confirmer ces résultats. Notre interprétation est également actuellement limitée par le fait que nous ne connaissons pas, pour l'instant, la liste des sujets traités par la molécule testée lors de l'essai auquel ils participent, et ceux recevant le placebo. Nous ne pouvons donc exclure la possibilité que l'absence de corrélation puisse s'expliquer par l'effet de ce traitement bien que, lors de l'examen visuel de la distribution des différentes mesures de la population, nous n'observons pas d'effet de groupe et que les mesures à M0 et M12 sont apparues hautement corrélées.

Pour conclure, nos résultats mettent en évidence une atteinte thalamique hétérogène entre nos deux groupes de patients SEP. Cette hétérogénéité est en accord avec la mise en œuvre de processus physiopathologiques distincts entre les sujets SEP-PP et les sujets SEP-SP. De plus, la pathologie thalamique, telle que nous l'avons mesurée par les analyses de changements de volume, de forme et de MD, semble liée en partie seulement à la pathologie de la substance blanche, cette dernière représentée par la mesure du volume lésionnel. Enfin, une comparaison à 24 mois de l'évolution du volume lésionnel et des changements morphologiques du thalamus sera intéressante pour affiner les résultats de l'analyse longitudinale.

Chapitre 6. Suivi longitudinal d'un traitement

En plus de la présentation faite jusqu'à présent, centrée sur la mise au point d'analyses morphologiques spécialisées conduites sur l'IRM en vue de constituer des biomarqueurs et l'établissement d'un intérêt pour le thalamus, nous allons dans ce dernier chapitre décrire toutes les mesures morphologiques faites pour l'essai clinique dont la population de notre chapitre précédent est issue. L'analyse intérimaire des mesures volumétriques standards attendues dans un essai thérapeutique, permet d'illustrer l'utilisation de certaines de nos méthodes dans le contexte de la comparaison non plus de phénotypes différents de SEP mais entre un groupe traité et un groupe placebo pour documenter un effet thérapeutique.

Nous avons en supplément été amenés à rajouter une méthode de mesure de l'épaisseur corticale propre à notre laboratoire, qui ne fait pas partie des mesures volumétriques établies dans les essais sur la SEP, ni des méthodes centrales de notre thèse mais qui s'est avérée devoir être mise en œuvre devant les résultats de l'analyse intérimaire et qui aura un intérêt dans les perspectives qu'ouvrent nos travaux.

Comme nous l'indiquions au chapitre précédent, nous avons participé à l'essai thérapeutique MS-SPI conduit par les laboratoires MEdDay sur le MD10003 et avons eu à analyser l'effet du médicament sur la substance grise, et plus particulièrement le thalamus, à partir d'analyses volumétriques.

À ce jour, l'essai se poursuivant puisque les acquisitions prévues à M24 débiteront courant octobre 2015, la levée du double aveugle n'est alors pas encore réalisée au niveau des investigateurs. Des analyses statistiques intérimaires n'ont donc pu être effectuées que par une personne connaissant l'appartenance au groupe (MD1003/placebo) suite à l'envoi que nous avons fait des valeurs brutes des données issues des différentes analyses.

Le MD1003 est un médicament expérimental qui pourrait à la fois favoriser la myélinisation et améliorer le niveau énergétique neuronal. Ce dernier est breveté dans l'Union Européenne et aux États-Unis pour une dose de 300 mg par jour et une utilisation dans le traitement de la SEP. Son mode d'action est susceptible d'influer sur deux cibles liées à la sclérose en plaques progressive (www.arsep.org/library/media/other/recherche/) :

- il active des enzymes favorisant la synthèse des acides gras et lipides requis pour la synthèse de la myéline par les oligodendrocytes ;
- il active le cycle de Krebs dans les axones démyélinisés afin d'accroître la production d'énergie.

En effet, une des hypothèses proposées afin d'expliquer la dégénérescence observée lors des formes progressives de la SEP serait une hypoxie cellulaire chronique entretenue par une augmentation de la demande en énergie des axones démyélinisés et une diminution de la production d'énergie due à l'atteinte mitochondriale (243)(244)(245)(246).

La validation de principe du MD1003 a reposé sur une étude pilote menée chez 23 sujets atteints de SEP-PP ou SP (244). En effet, les résultats d'analyses clinique, électro-physiologique et de spectroscopie par résonance magnétique ont démontré un effet du MD1003 sur la progression de la maladie et sur le handicap.

Le critère principal de l'essai MS-SPI est la proportion des patients présentant une amélioration après neuf mois de traitement (M9), confirmée après douze mois de traitement (M12). L'amélioration est définie :

- soit comme une diminution du score EDSS (d'au moins 1 point pour un score EDSS $\leq 5,5$ en début d'étude et de 0,5 point pour un score EDSS ≥ 6) ;
- soit comme une amélioration d'au moins 20 % du score au test TW25.

La comparaison se fait sur les meilleurs scores EDSS et TW25 obtenus lors des visites de sélection et de randomisation.

Les principaux critères secondaires évaluent l'effet du MD1003 dans la stabilisation ou le ralentissement du taux de progression de la maladie. Ces critères incluent la variation du score EDSS entre le début de l'étude et le M12, la proportion de patients présentant une amélioration à M9, confirmés à M12, et la variation du score obtenu au test TW25.

6.1. Matériels et méthodes

6.1.1. Population étudiée

Sur les 154 patients inclus dans l'essai MS-SPI, comme nous l'avons déjà précédemment indiqué, 75 ont participé à l'étude IRM ancillaire. La randomisation est d'un tiers placebo/deux tiers traités, soit 25 sujets placebo et 50 sujets traités. Parmi ces 75 sujets, 3 n'ont pas réalisé les acquisitions à M12 et 6 patients ont été exclus de nos analyses statistiques. En effet, ces derniers, inclus à Clermont-Ferrand, ont eu des paramètres d'acquisition en 3D-T1 trop éloignés de ceux utilisés dans les autres centres pour que nous puissions les comparer. Le nombre de sujets que nous avons retenus est donc de 66 dont 22 patients placebo et 44 patients traités.

Les données cliniques des patients participant à l'étude volumétrique sont résumées dans le **Tableau 21**.

Données	Patients SEP	
	n = 66 (dont 29 SEP-PP et 37 SEP-SP)	
Âge		
Médiane [max ; min] [ans]	53 [36 ; 70]	
Durée de la maladie		
Médiane [max ; min] [ans]	15 [4 ; 40]	
Genre (H:F)	26:40	
EDSS	M0	M12
Médiane [max ; min]	6 [4,5 ; 7]	6 [4,5 ; 7,5]

Tableau 21 : Données cliniques des patients participant à l'étude volumétrique

6.1.2. Acquisitions IRM et analyses d'images

Les paramètres des acquisitions IRM, sont identiques à ceux décrits dans **la Partie 5.1.2.** Du fait que le double aveugle n'est pas encore levé, il n'a pas encore été possible d'effectuer une analyse des changements de forme et n'avons ainsi pu mener que des analyses volumétriques.

6.1.2.1. Analyses volumétriques

Le volume des structures sous-corticales (thalamus, putamen, noyau caudé, pallidum, noyau accumbens et hippocampe) ainsi que la fraction de volume du parenchyme cérébrale, de la substance blanche et de la substance grise ont été mesurés, à M0 et M12, sur des images 3D-T1 après correction pour la charge lésionnelle de la SB à l'aide de l'algorithme LST. Chacune de ces mesures ont été

extraites à l'aide des outils SIENA et FIRTST (FSL) en appliquant les méthodes d'analyse longitudinale précédemment décrites dans la **Partie 5.1.3.2.1.**

La variation, en un an, des volumes mesurés est estimée en soustrayant les valeurs obtenues à M12 par celles obtenues à M0 selon :

$$\text{Variation de volume (\%)} = \frac{\text{Volume}(M12) - \text{Volume}(M0)}{\text{Volume}(M0)} \times 100$$

6.1.2.2. Mesure de l'épaisseur corticale.

De même que pour l'analyse des changements de forme, la mesure de l'épaisseur corticale a nécessité l'utilisation d'une technique permettant d'extraire des valeurs absolues de cette mesure. Nous disposons, au sein de l'unité INSERM U825 d'une telle méthode. En effet, Olivier Querbes, lors de sa thèse effectuée sous la direction de Pierre Celsis, a implémenté une méthode entièrement automatisée de mesure de l'épaisseur corticale en utilisant l'équation de Laplace (247). Cet algorithme permet de localiser et de quantifier l'atrophie corticale. De cette manière nous avons pu quantifier l'épaisseur du cortex selon que les patients aient été traités par le MD1003 ou par le placebo.

Le ruban cortical est alors assimilé à un volume délimité par deux surfaces fermées : une surface interne SI (représentant l'interface SG/SB) et une surface externe SE (correspondant à l'interface SG/LCR). Afin de calculer l'épaisseur corticale, l'algorithme est basé sur l'utilisation d'une transformation F. Cette dernière permet en effet de passer de SI à SE en conservant les angles, et en faisant correspondre à tout point de SI un seul et unique point de SE (et réciproquement) : F doit donc être une transformation conforme. Ainsi, l'épaisseur corticale est définie comme la longueur du chemin qui lie chaque paire de points réciproques. Ces chemins sont choisis de manière à ce qu'ils répondent à certaines contraintes :

- Contrainte 1 (C1) : Ils doivent être inclus dans le ruban cortical.
- Contrainte 2 (C2) : Ils doivent être continus.
- Contrainte 3 (C3) : Soit un chemin liant deux points réciproques et V un voisinage. Il existe au moins un point du chemin appartenant à ce voisinage V.
- Contrainte 4 (C4) : Soit un chemin reliant deux points réciproques, P1 un point du chemin et V un voisinage de P1. Soit P2 un point quelconque du ruban inclus dans V. Il existe alors une paire unique de points réciproques et un chemin les reliant tel que P2 appartienne à ce chemin. D'autre part, les points réciproques de ce chemin doivent appartenir au voisinage des points initiaux. (C4)
- Contrainte 5 (C5) : Tout point du ruban cortical appartient à un et un seul chemin.

Sans entrer dans les détails mathématiques, ces contraintes conduisent à baser le calcul de la transformation F sur la résolution de l'équation de Laplace.

La mesure de l'épaisseur corticale par la résolution de l'équation de Laplace comprend quatre étapes principales :

- Une segmentation de l'image en 3 compartiments. En effet, la résolution de l'équation de Laplace nécessite la connaissance de la classe tissulaire à laquelle chaque voxel appartient, de manière à identifier clairement le ruban cortical, la SB et le LCR.
- L'application de la méthode de résolution de l'équation de Laplace permettant alors d'obtenir un champ scalaire Ψ vérifiant l'équation de Laplace dans le ruban cortical.
- La détermination des lignes de champ à l'intérieur du ruban cortical à partir de la fonction Ψ .
- Le calcul en tout point de l'épaisseur corticale.

Nous avons ainsi calculé pour chacun des participants, l'épaisseur corticale représentée par sa moyenne mesurée, pour chaque sujet, sur l'ensemble du ruban cortical.

La variation de l'épaisseur corticale sur un an a été estimée selon la formule :

$$Variation (\%) = \frac{Epaisseur\ Corticale(M12) - Epaisseur\ Corticale(M0)}{Epaisseur\ Corticale(M0)} \times 100$$

6.1.3. Analyses statistiques

Dans un premier temps les valeurs obtenues à M0 et M12 pour chacune des mesures des deux groupes ont été comparées à l'aide de tests de Mann-Whitney.

Puis, afin d'évaluer l'effet du traitement, les variations des différents volumes mesurés chez les sujets placebo et chez les sujets traités ont également été comparées, par des tests de Mann-Whitney.

6.2. Résultats

Les volumes mesurés dans l'hémisphère droit étant significativement corrélés à ceux mesurés dans l'hémisphère gauche, nous avons utilisé la moyenne de ces volumes pour chaque mesure.

6.2.1. Analyses volumétriques à M0

Les résultats des analyses effectuées à M0 sont résumés dans le **Tableau 22** ci-dessous.

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes.

Structures		MD1003 <i>Moyenne ± écart type</i>	Placebo <i>Moyenne ± écart type</i>	p-value
Structures sous-corticales (mm³)	Noyau accumbens	363,41 ± 109,90	363,50 ± 90,57	n.s.
	Putamen	4288 ± 675,77	4249,55 ± 598,92	n.s.
	Noyau caudé	3034,76 ± 400,58	3041,41 ± 443,42	n.s.
	Pallidum	1657,94 ± 207,86	1612,89 ± 220,04	n.s.
	Thalamus	6954,43 ± 1125,77	7112,02 ± 976,15	n.s.
	Hippocampe	3446,41 ± 617,94	3536,84 ± 511,85	n.s.
Fraction (%)	BPF	74,17 ± 1,37	73,91 ± 1,64	n.s.
	WMF	33,72 ± 1,25	33,36 ± 1,79	n.s.
	GMF	40,45 ± 1,43	40,55 ± 0,58	n.s.

Tableau 22 : Résultats, pour chacun des groupes, des analyses volumétriques effectuées à M0

6.2.2. Analyses volumétriques à M12

Les résultats des analyses effectuées à M12 sont résumés dans le **Tableau 23** ci-dessous.

Aucune différence significative n'a également été retrouvée entre les patients traités et les patients placebo.

Structures		MD1003 <i>Moyenne ± écart type</i>	Placebo <i>Moyenne ± écart type</i>	p-value
Structures sous-corticales (mm³)	Noyau accumbens	363,92 ± 103,15	348,93 ± 86,55	n.s.
	Putamen	4267,16 ± 670,28	4233,32 ± 606,31	n.s.
	Noyau caudé	3020,10 ± 417,67	3008,64 ± 475,03	n.s.
	Pallidum	1665,10 ± 209,03	1613,43 ± 230,25	n.s.
	Thalamus	6930,63 ± 1132,68	7083 ± 974,39	n.s.
	Hippocampe	3421,64 ± 603,97	3525,66 ± 493,50	n.s.
Fraction (%)				
	BPF	73,95 ± 1,43	74,06 ± 1,55	n.s.
	WMF	33,70 ± 1,25	33,47 ± 1,54	n.s.
	GMF	40,26 ± 1,48	40,58 ± 1,44	n.s.

Tableau 23 : Résultats, pour chacun des groupes, des analyses volumétriques effectuées à M12

6.2.3.Effet du traitement sur chacune des mesures

Lorsque nous comparons l'évolution du volume des différentes structures, nous observons plus d'atrophie, en un an, dans le groupe Placebo que dans le groupe traité pour toutes les structures sous-corticales étudiées excepté l'hippocampe.

Mais aucune différence n'a cependant été retrouvée comme significative entre les deux groupes.

Concernant les fractions de volume des différents compartiments cérébraux, nous remarquons des variations dans le groupe MD1003, qui correspondent à une diminution de volume alors qu'elle correspond à une augmentation au sein du groupe placebo. Il est alors apparu une différence significative (non corrigée pour les comparaisons multiples) au niveau de la BPF ainsi qu'une tendance au niveau de la GMF. Nous avons observé, pour ces deux mesures, une diminution des valeurs obtenues dans le groupe traité et une augmentation de ces valeurs pour le groupe placebo.

Les résultats sont résumés dans le **Tableau 24**.

Structures		MD1003 <i>Moyenne ± écart type</i>	Placebo <i>Moyenne ± écart type</i>	p-value
Structures sous-corticales	Noyau accumbens	-0,10 ± 12,93	-4,86 ± 10,30	n.s.
	Putamen	0,50 ± 3,12	-0,47 ± 2,94	n.s.
	Noyau caudé	-0,60 ± 2,99	-1,31 ± 2,85	n.s.
	Pallidum	0,35 ± 4,01	-0,13 ± 3,46	n.s.
	Thalamus	-0,40 ± 1,85	-0,43 ± 1,69	n.s.
	Hippocampe	-0,75 ± 4,82	-0,31 ± 4,00	n.s.
Fraction	BPF	-0,30 ± 0,75	0,20 ± 1,12	0,012
	WMF	-0,10 ± 2,12	0,32 ± 3,28	n.s.
	GMF	-0,50 ± 1,38	0,10 ± 1,04	0,078

Tableau 24 : Évolution, en un an, des mesures volumétriques effectuées pour chacun des groupes (en %)

Sur la **Figure 74.A.** nous pouvons observer que le thalamus présente une variation de volume pratiquement similaire dans les deux groupes. De plus, nous pouvons remarquer qu'il est, parmi les structures sous-corticales, celle présentant l'écart-type d'évolution de volume le plus faible, et ce dans les deux groupes (**Figure 74.B.**).

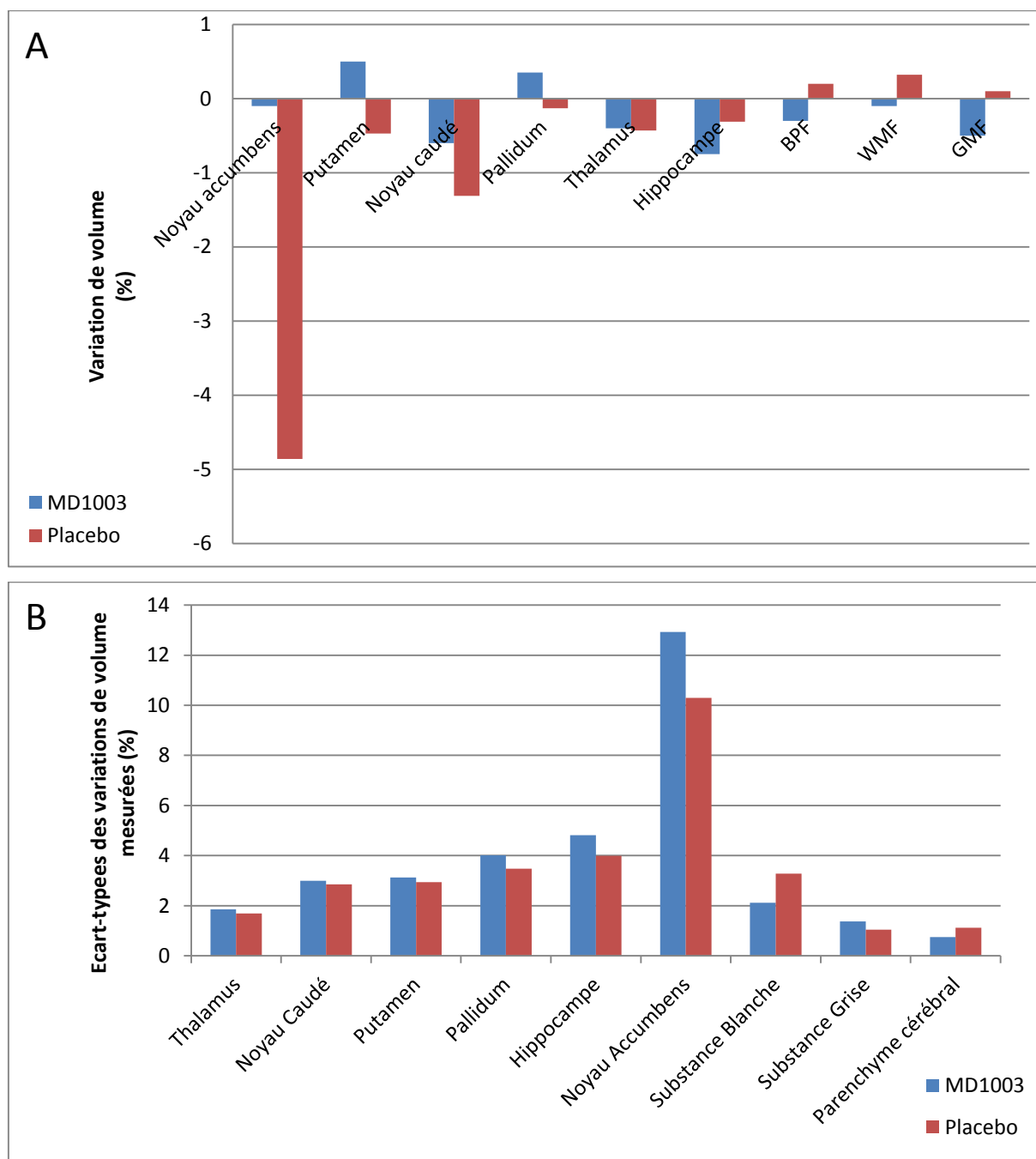


Figure 74: Les variations annuelles (A) et leurs écart-types (B) des différentes mesures évalués chez le groupe MD1003 et le groupe placebo

Face à ces résultats écartant les structures sous-corticales, nous nous sommes demandés si les différences retrouvées au niveau de la BPF et surtout liées à la GMF, n'étaient pas dues plus particulièrement au cortex.

Les valeurs moyennes et les écart-types obtenus lors de la mesure de l'épaisseur corticale, pour chaque sujet, sont représentés respectivement, sur la Figure 75.A et B.

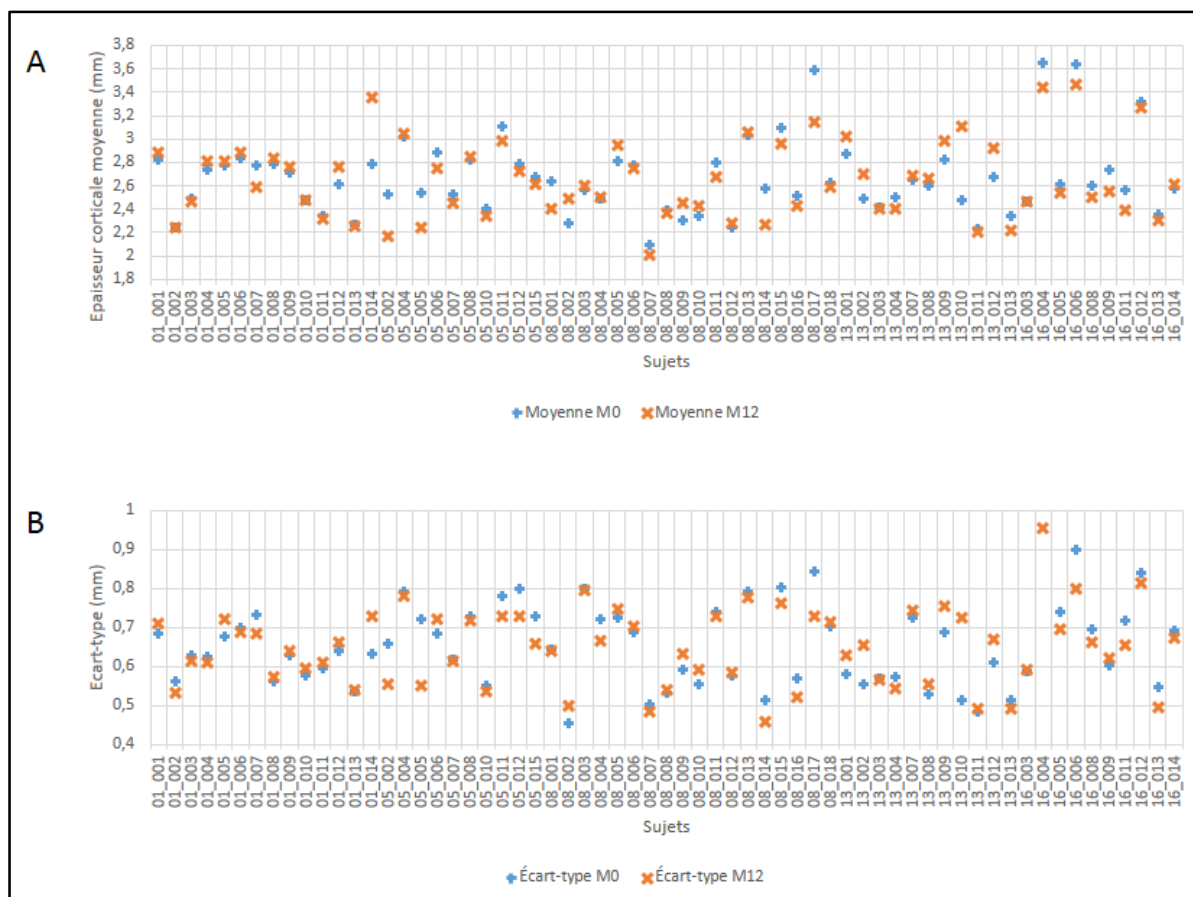


Figure 75 : Moyenne (A) et écart-type (B) de l'épaisseur corticale mesurés à M0 et M12 pour chaque sujet

Ces mesures de variation ont été comparées selon l'appartenance des sujets au groupe de patients traités ou au groupe de patients placebo à l'aide d'un test de Mann-Whitney.

Nous avons ainsi observé une différence significative entre les deux groupes (Tableau 25).

Structures	MD1003 <i>Moyenne ± écart type</i>	Placebo <i>Moyenne ± écart type</i>	p-value
Epaisseur Corticale moyenne	-0,72 ± 8,93	0,57 ± 7,95	<0,01

Tableau 25 : Variation, en un an, de l'épaisseur corticale moyenne dans chacun des groupes (en %)

6.3. Discussion

L'objectif de cette étude était de suivre l'évolution du thalamus au cours d'un essai thérapeutique portant sur le MD1003. Lors des études menées dans le Chapitre 5 nous avons pu mettre en avant des différences significatives entre l'atteinte thalamique mesurée chez les patients SEP-PP et SEP-SP. La levée du double aveugle n'étant actuellement pas réalisée nous n'avons cependant pas pu évaluer les effets du traitement en tenant compte du phénotype clinique des patients. Pour cette même raison, il n'a pas été possible de mener des analyses de changements de forme dans ce dernier chapitre tandis que la volumétrie des structures sous-corticales s'est révélée décevante.

Nos résultats n'ont révélé de différences significatives que lors de la comparaison de la variation de la fraction du parenchyme cérébral entre les deux groupes. À la vue des résultats obtenus pour la fraction de substance blanche et la fraction de substance grise, nous pouvons penser que cette différence significative est la conséquence des variations observées sur la fraction de substance grise. Comme, les mesures des structures sous-corticales ne les expliquent pas, nous nous sommes ainsi tournés vers l'étude de l'évolution du cortex. Cette dernière a révélé une différence significative de variation relative de l'épaisseur corticale entre les deux groupes, confirmant ainsi l'hypothèse que les résultats obtenus au niveau de la BPF sont sous-tendus par les changements mesurés au niveau du ruban cortical.

Par ailleurs, bien que ces résultats soient un peu surprenants puisque nous avons retrouvé une diminution de la BPF chez les patients traités par le MD1003 et une augmentation de cette même mesure chez le groupe placebo, ils sont en cohérence avec le mécanisme lésionnel d'œdème cellulaire évoqué par Larsen *et al.* en 2014 (248) sur lequel pourrait agir le MD1003. Dans cette étude, les auteurs décrivent un rétrécissement de l'espace extracellulaire dû au gonflement des astrocytes qui serait lui-même causé par une déficience de la pompe Na^+/K^+ -ATPase. Si l'on part de l'hypothèse que le MD1003 peut stimuler la production d'énergie, il pourrait ainsi stimuler la pompe Na^+/K^+ -ATPase. Nos résultats pourraient alors refléter les mouvements de l'eau au sein du tissu cérébral. Ces résultats ne sont cependant le fruit que d'une étude préliminaire et nécessiteront d'être confirmés à 24 mois. Les patients inclus dans cet essai étant atteints de formes progressives de la maladie à un stade déjà évolué, il ne fallait de toute façon pas s'attendre à observer une atrophie cérébrale en un an telle que celle mesurée chez des patients à des stades moins évolués. La poursuite de ces analyses à M24 est donc primordiale.

Il sera de plus intéressant de les confronter aux résultats de relaxométrie T2 et d'IRM de diffusion, qui permettront ainsi d'obtenir des informations sur le contenu en eau des espaces intra- et extra-cellulaires. Mais à ce stade nos résultats volumétriques orientent déjà plus vers un effet du

MD10003 sur le niveau énergétique neuronal plutôt que de laisser penser qu'il aurait favorisé le processus de remyélinisation. Les données d'imagerie de transfert d'aimantation seront intéressantes à croiser pour documenter cet autre mécanisme du produit.

Pour en revenir aux considérations méthodologiques qui sont le fil conducteur de notre travail de thèse, nous avons conforté dans cette dernière étude la robustesse de nos choix de techniques de morphométrie. En particulier, nous avons utilisé pour nos mesures volumétriques, une méthode d'analyse longitudinale basée sur le recalage des images acquises à M0 et M12 sur un espace de référence situé à mi-distance de ces deux acquisitions. Nos résultats démontrent une performance de la méthode en termes de répétabilité tout à fait satisfaisante et cela est d'autant plus vrai pour le thalamus. L'absence de variation du volume thalamique certes semble indiquer l'absence d'effet de la molécule sur cette structure, mais documente cette bonne répétabilité. Le très faible écart-type des mesures portant sur cette structure est également remarquable.

L'étude de l'évolution du thalamus à 24 mois en comparaison à l'évolution de l'atteinte corticale et à l'atteinte de la substance blanche permettra là aussi d'apporter des informations intéressantes sur les processus physiopathologiques responsables de la pathologie thalamique. Une des explications possibles de l'absence de variation du volume thalamique (et peut-être d'une absence d'effet du MD1003 sur le thalamus) pourrait venir de processus physiopathologiques distincts au niveau du ruban cortical et des thalami.

Discussion générale et perspectives

Dans ce travail de thèse, nous avons étudié l'atteinte thalamique dans le cadre de la sclérose en plaques. L'objectif était d'évaluer ses capacités à servir de biomarqueur dans le suivi de la maladie. À cet effet, nous avons utilisé des techniques de mesures de changements de volume et de forme lors d'analyses transversales et longitudinales. Ces mesures ont été réalisées au sein de différentes cohortes de sujets :

- des patients présentant une forme précoce (CIS et SEP-RR précoce) en comparaison à des sujets contrôles appariés en âge et en genre ;
- des patients présentant une forme chronique (SEP-RR et SEP-SP) en comparaison à des sujets contrôles appariés en âge et en genre ;
- des patients SEP-PP en comparaison à des patients SEP-SP.

Nous avons étudié les changements morphologiques non seulement du thalamus mais aussi d'autres structures de substance grise sous-corticales (putamen, noyau caudé, pallidum, noyau accumbens et hippocampe) en relation avec les variations générales des différents compartiments cérébraux (parenchyme cérébral, substance blanche et substance grise) au sein de ces populations.

Atteinte du thalamus dans les différentes formes de la SEP

Les résultats des analyses transversales comparant les patients SEP (formes précoce et chronique) aux sujets contrôles appariés ont souligné l'importance de l'atteinte thalamique aux divers stades de la maladie. L'analyse des changements de forme nous a permis d'affiner l'appréciation de l'étendue de ces modifications structurales thalamiques. Bien que partiels, nos résultats suggèrent que l'étendue des altérations morphologiques du thalamus augmente avec la chronicité de la maladie.

Les régions thalamiques les plus affectées par des changements de forme sont les extrémités antérieures et postérieures du thalamus et il semble probable que ces régions correspondent aux noyaux antérieur et pulvinar du thalamus en accord avec des analyses de phase et de relaxation transverse qui montrent une accumulation de fer au niveau du pulvinar, pouvant même précéder l'atrophie cérébrale (249)(250)(251). Le noyau antérieur présente la particularité de posséder de multiples connexions avec le cortex frontal. Du fait de l'importance des corrélations évoquées dans la littérature entre l'atrophie thalamique et les troubles cognitifs des patients SEP (89), il sera donc intéressant d'étudier plus précisément l'atteinte de ce noyau ainsi que du pulvinar dans la SEP à l'aide de séquences acquises à partir d'IRM à très haut champ. En effet, il a récemment été démontré qu'il est possible de mieux distinguer les sous-noyaux thalamiques à partir de séquence T2* acquises à 7 Tesla (252).

Atteinte du thalamus et évaluation clinique dans la SEP

Le rôle du thalamus dans de nombreuses fonctions qu'elles soient cognitives ou motrices en fait une structure particulièrement intéressante à étudier dans le cadre d'une pathologie caractérisée par sa nature multifocale et diffuse telle que la SEP. Par ailleurs, l'atteinte morphologique du thalamus rapportée dans nos études s'est révélée corrélée aux scores cliniques (EDSS et MSFC) des patients. En effet, nous avons retrouvé en comparant patients SEP et sujets contrôles, des corrélations significatives concernant les changements mesurés au niveau du putamen et le sous-score EDSS moteur ainsi qu'entre les changements de forme thalamique et le score MSFC. De plus, nous avons pu observer une certaine cohérence (en termes de connectivité anatomique) concernant la région thalamique touchée par des changements de forme et le score clinique présenté par les patients (représentant une fonction motrice ou sensitive) auquel ces changements de forme sont corrélés. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature. L'existence d'un paradoxe clinico-radiologique dans la SEP lorsque l'on ne considère que les atteintes de la substance blanche est maintenant bien reconnue et a contribué à l'essor des études concernant la substance grise. L'étude de l'atteinte thalamique semble prometteuse afin de surmonter ce paradoxe.

L'atteinte thalamique liée aux lésions de la substance blanche ?

Bien qu'il soit actuellement clair que la SEP ne touche pas seulement la substance blanche mais également la substance grise, la relation physiopathologique entre ces deux atteintes reste encore à mieux préciser. Nos résultats entre l'atteinte thalamique et celle de la substance blanche reflètent la complexité des processus pathologiques impliqués. En effet, nous avons retrouvé une corrélation significative entre volume lésionnel et changements morphologiques chez les patients SEP de la population de Rome, chez les patients SEP-SP participants à l'essai MS-SPI et lorsque nous avons évalué ces corrélations voxel à voxel au sein des patients SEP-PP et SEP-SP. Dans cette dernière population, une corrélation a été retrouvée, dans une moindre mesure, entre volume lésionnel et diffusivité thalamique moyenne (mesurée à l'échelle du voxel), mesure représentant vraisemblablement des processus physiopathologiques distincts de ceux identifiés par des changements de volume et de forme.

Des études complémentaires en séquences pondérées en T2 à haut champ permettraient peut-être une meilleure identification de ces lésions et une meilleure caractérisation de ces processus physiopathologiques. La tractographie pourrait extraire le ou les faisceaux de substance blanche en relation anatomique avec les voxels du thalamus affectés par des changements de forme importants

afin d'y étudier la présence de lésions. Une analyse de la myéline en séquence de transfert d'aimantation aiderait également à y déceler des altérations de la substance blanche d'apparence normale (SBAN) ainsi qu'en spectroscopie et en diffusion.

L'atteinte directe du thalamus dans la SEP ?

Face aux résultats des analyses de corrélations entre atteinte de la substance blanche et atteinte du thalamus, il ne peut cependant pas être exclu l'existence d'une atteinte primaire du thalamus dans la SEP. La composante inflammatoire de la SEP mesurée au niveau de la substance blanche ne semble effectivement pas expliquer à elle seule les modifications structurales du thalamus. Dans notre étude longitudinale l'absence de corrélation significative entre l'évolution de l'atteinte thalamique et l'évolution de l'atteinte de la substance blanche vient à l'appui de cette hypothèse. D'ailleurs la présence de lésions des structures sous-corticales, dont notamment le thalamus, a été décrite ces dernières années (71)(253), avec des caractéristiques distinctes de celles de la substance blanche.

Le putamen et la SEP

Lors de nos travaux nous avons pu observer que le thalamus n'était pas la seule structure de substance grise sous-corticale particulièrement affectée dans la SEP en retrouvant une atteinte du putamen similaire. De plus parmi les patients SEP de formes chroniques, certains présentaient des changements morphologiques importants au niveau du thalamus, tandis que d'autres en développaient plutôt au niveau du putamen. Une étude plus approfondie de ces résultats mis en relation avec les déficits cliniques manifestés pourraient être intéressante.

Considérations méthodologiques

Afin de mener nos analyses morphométriques, nous avons utilisé le logiciel FIRST. Il n'existe actuellement pas de méthode de référence pour l'analyse morphométrique des structures sous-corticales. Néanmoins, parmi les méthodes de segmentation des structures sous-corticales, FREESURFER et FIRST, les deux algorithmes permettant leur segmentation spécifique, ont démontré des performances semblables (bien que légèrement supérieures avec FIRST) en termes de précision lors d'une étude comparative des outils de segmentation automatique de la substance grise chez des patients SEP (147). Enfin, FIRST présente l'avantage d'être plus rapide que FREESURFER pour traiter une image : alors que FIRST traite une image en moins de 10 minutes, FREESURFER le fait en

approximativement 7 heures (254). Cette rapidité de calcul est un avantage pour un éventuel transfert méthodologique vers la routine clinique.

Bien que la segmentation de structures cérébrales soit une tâche délicate et qu'elle puisse être influencée par de nombreux paramètres, celle du thalamus a l'avantage d'avoir affaire à une structure relativement moins sujette aux erreurs de segmentation que pour le noyau accumbens et le pallidum du fait de son profil d'intensité ainsi que des structures l'entourant (LCR, SB).

Enfin, lors de notre application de mesures volumétriques sur essai thérapeutique nous avons alors utilisé une méthode d'analyse longitudinale proche de celle de l'algorithme SIENA de FSL. Cette technique est basée sur le recalage des images acquises aux deux temps sur un référentiel situé à mi-distance entre elles. Elle est très largement utilisée dans le cadre d'étude longitudinale chez des patients SEP et a été validée sur des mesures de taux d'atrophie simulés. La répétabilité de cette méthode a été convaincante à 12 mois montrant la stabilité du volume thalamique ce qui méritera d'être réétudié à 24 mois où l'on verra peut-être des modifications apparaître. Il aurait été effectivement surprenant de pouvoir observer des changements significatifs en seulement 12 mois chez des patients à un stade aussi évolué de la maladie que la population sélectionnée.

Conclusion

Pour conclure, les retombées de ce projet montrent que de l'analyse volumétrique thalamique peut servir au suivi de traitements des formes progressives de SEP. Comme face au manque d'efficacité des traitements actuels dans ces formes, la recherche se tourne vers l'élaboration de thérapeutiques portant sur le processus de neuro-dégénérescence incriminé dans la progression du handicap clinique. Des biomarqueurs de l'hétérogénéité de cette pathologie et de la destruction tissulaire, conséquence finale du processus de neuro-dégénérescence sont activement recherchés. L'atrophie thalamique apparaît ainsi, à la lumière de nos résultats, pourrait en constituer un qui mériterait d'être développé non seulement concernant sa volumétrie globale mais peut-être aussi ses changements de forme.

Références

1. Poser C.M. McAlpine's Multiple Sclerosis. JAMA. 1985; 254(14): 1997-8.
2. Charcot JM. Histologie de la sclérose en plaques. 1868.
3. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983; 33(11): 1444-1444.
4. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis Results of an international survey. Neurology. 1996; 46(4): 907-11.
5. Confavreux C, Vukusic S. The natural history of multiple sclerosis. Rev Prat. 2006; 56(12): 1313-20.
6. C Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. Brain. 2006; 129(Pt 3): 606-16.
7. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. Brain. 2006; 129(3): 595-605.
8. Créange A. Physiopathologie de la sclérose en plaques. Soins. 2009; 54(740): 32-5.
9. Aly ZB, St-Pierre S. La sclérose en plaques. 2009.
10. Ouallet JC, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. EMC-Neurol. 2004; 1(4): 415-57.
11. Tourbah A, Berry I. Contribution des techniques de résonance magnétique à la SEP. Pathol Biol. 2000; 48(2): 151-61.
12. Van Walderveen MA, Barkhof F, Hommes OR, Polman CH, Tobi H, Frequin ST, et al. Correlating MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis: relevance of hypointense lesions on short-TR/short-TE (T1-weighted) spin-echo images. Neurology. 1995; 45(9): 1684-90.
13. Filippi M, Grossman RI. MRI techniques to monitor MS evolution:the present and the future. Neurology. 2002; 58(8): 1147-53.
14. McFarland HF, Barkhof F, Antel J, Miller DH. The role of MRI as a surrogate outcome measure in multiple sclerosis. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2002; 8(1): 40-51.
15. Newcombe J, Hawkins CP, Henderson CL, Patel HA, Woodroffe MN, Hayes GM, et al. Histopathology of multiple sclerosis lesions detected by magnetic resonance imaging in unfixed postmortem central nervous system tissue. Brain. 1991; 114(2): 1013-23.
16. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain. 1997; 120(11): 2059-69.
17. Bastianello S. Magnetic resonance imaging of MS-like disease. Neurol Sci. 2001; 22(2): S103-7.
18. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2001; 50(1): 121-7.

19. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the « McDonald Criteria ». *Ann Neurol*. 2005; 58(6): 840-6.
20. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, Miszkiel KA, Thompson AJ, Plant GT, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(7): 830-3.
21. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol*. 2007; 6(8):677-86.
22. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69(2): 292-302.
23. Moreau T. La sclérose en plaques. Edimark Santé.
24. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol*. 2002; 15(3): 239-45.
25. Rovaris M, Filippi M. Diffusion tensor MRI in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2007; 17(s1): 27S-30S.
26. De Stefano N, Filippi M. MR spectroscopy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2007; 17: 31S-35S.
27. Audoin B, Au Duong MV, Malikova I, Confort-Gouny S, Ibarrola D, Cozzone PJ, et al. Functional magnetic resonance imaging and cognition at the very early stage of MS. *J Neurol Sci*. 2006; 245(1-2): 87-91.
28. Chen JT, Collins DL, Atkins HL, Freedman MS, Arnold DL, Canadian MS/BMT Study Group. Magnetization transfer ratio evolution with demyelination and remyelination in multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 2008; 63(2): 254-62.
29. Chen JT, Kuhlmann T, Jansen GH, Collins DL, Atkins HL, Freedman MS, et al. Voxel-based analysis of the evolution of magnetization transfer ratio to quantify remyelination and demyelination with histopathological validation in a multiple sclerosis lesion. *NeuroImage*. 2007; 36(4): 1152-8.
30. Schmierer K, Scaravilli F, Altmann DR, Barker GJ, Miller DH. Magnetization transfer ratio and myelin in postmortem multiple sclerosis brain. *Ann Neurol*. 2004; 56(3): 407-15.
31. Van Waesberghe JH, Kamphorst W, De Groot CJ, van Walderveen MA, Castelijns JA, Ravid R, et al. Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. *Ann Neurol*. 1999; 46(5): 747-54.
32. Filippi M, Agosta F. Magnetization Transfer MRI in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging*. 2007; 17:22S-26S.
33. Di Perri C, Battaglini M, Stromillo ML, Bartolozzi ML, Guidi L, Federico A, et al. Voxel-based assessment of differences in damage and distribution of white matter lesions between patients with primary progressive and relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2008; 65(2): 236-43.

34. Lesko L, Atkinson Jr AJ. Use of biomarkers and surrogate endpoints in drug development and regulatory decision making: Criteria, Validation, Strategies 1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2001; 41(1): 347-66.
35. Katsavos S, Anagnostouli M. Biomarkers in multiple sclerosis: an up-to-date overview. *Mult Scler Int*. 2013.
36. Miller DH. Biomarkers and surrogate outcomes in neurodegenerative disease: Lessons from multiple sclerosis. *NeuroRX*. 2004; 1(2): 284-94.
37. Filippi M, Preziosa P, Rocca MA. Magnetic resonance outcome measures in multiple sclerosis trials: time to rethink? *Curr Opin Neurol*. 2014; 27(3): 290-9.
38. Goodin DS. Magnetic resonance imaging as a surrogate outcome measure of disability in multiple sclerosis: have we been overly harsh in our assessment? *Ann Neurol*. 2006; 59(4): 597-605.
39. Sormani MP, Bruzzi P, Comi G, Filippi M. MRI metrics as surrogate markers for clinical relapse rate in relapsing-remitting MS patients. *Neurology*. 2002; 58(3): 417-21.
40. Sormani MP, Bruzzi P, Beckmann K, Wagner K, Miller DH, Kappos L, et al. MRI metrics as surrogate endpoints for EDSS progression in SPMS patients treated with IFN beta-1b. *Neurology*. 2003; 60(9): 1462-6.
41. Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, Cutter GR, Mancardi GL, Bruzzi P. Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach. *Ann Neurol*. 2009; 65(3): 268-75.
42. Sormani MP, Bruzzi P. MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Neurol*. 2013; 12(7): 669-76.
43. Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol*. 2009; 5(5): 256-66.
44. Hickman SJ, Toosy AT, Miszkiel KA, Jones SJ, Altmann DR, MacManus DG, et al. Visual recovery following acute optic neuritis. *J Neurol*. 2004; 251(8): 996-1005.
45. Molyneux PD, Barker GJ, Barkhof F, Beckmann K, Dahlke F, Filippi M, et al. Clinical-MRI correlations in a European trial of interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Neurology*. 2001; 57(12): 2191-7.
46. Filippi M, Horsfield MA, Adèr HJ, Barkhof F, Bruzzi P, Evans A, et al. Guidelines for using quantitative measures of brain magnetic resonance imaging abnormalities in monitoring the treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1998; 43(4): 499-506.
47. Van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P, van Waesberghe JH, Ravid R, Valk J, et al. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology*. 1998; 50(5): 1282-8.
48. Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, Sormani MP, Wolinsky JS, Comi G, et al. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into « black holes ». *Neurology*. 2001; 57(4): 731-3.

49. Dalton CM, Miszkiet KA, Barker GJ, MacManus DG, Pepple TI, Panzara M, et al. Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004; 251(4): 407-13.
50. Filippi M, Rocca MA, Pagani E, De Stefano N, Jeffery D, Kappos L, et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod in multiple sclerosis: MRI evidence of an effect on brain tissue damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85(8): 851-8.
51. Papadopoulou A, von Felten S, Traud S, Rahman A, Quan J, King R, et al. Evolution of MS lesions to black holes under DNA vaccine treatment. *J Neurol*. 2012; 259(7): 1375-82.
52. Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJM, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain*. 2002; 125(8): 1676-95.
53. Cifelli A, Arridge M, Jezzard P, Esiri MM, Palace J, Matthews PM. Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2002; 52(5): 650-3.
54. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986; 9(1): 357-81.
55. Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Woolrich MW, Smith SM, Wheeler-Kingshott C a. M, Boulby PA, et al. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci*. 2003; 6(7): 750-7.
56. Bossy J, Bastide G, KI GG, Guérin J, Lasjaunias P, Lefebvre D, et al. *Anatomie clinique*. Springer. 1990.
57. Rubin M, Safdieh JE. *Netter's concise neuroanatomy*. Saunders Elsevier Philadelphia; 2007.
58. Hasboun, D. 'Thalamus'. Technical report, Chups, Jussieu. 2007.
59. Henry RG, Shieh M, Amirbekian B, Chung S, Okuda DT, Pelletier D. Connecting white matter injury and thalamic atrophy in clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci*. 2009; 282(1-2): 61-6.
60. Reich DS, Smith SA, Gordon-Lipkin EM, Ozturk A, Caffo BS, Balcer LJ, et al. Damage to the Optic Radiation in Multiple Sclerosis Is Associated with Retinal Injury and Visual Disability. *Arch Neurol*. 2009; 66(8): 998-1006.
61. Davies G, Ramio-Torrenta L, Hadjiprocopis A, Chard D, Griffin C, Rashid W, et al. Evidence for grey matter MTR abnormality in minimally disabled patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(7): 998-1002.
62. Mesaros S, Rocca MA, Pagani E, Sormani MP, Petrolini M, Comi G, et al. Thalamic damage predicts the evolution of primary-progressive multiple sclerosis at 5 years. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32(6): 1016-20.
63. Tovar-Moll F, Evangelou IE, Chiu AW, Richert ND, Ostuni JL, Ohayon JM, et al. Thalamic involvement and its impact on clinical disability in patients with multiple sclerosis: a diffusion tensor imaging study at 3T. *Am J Neuroradiol*. 2009; 30(7): 1380-6.
64. Wylezinska M, Cifelli A, Jezzard P, Palace J, Alecci M, Matthews PM. Thalamic neurodegeneration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2003; 60(12): 1949-54.

65. Inglese M, Liu S, Babb JS, Mannon LJ, Grossman RI, Gonen O. Three-dimensional proton spectroscopy of deep gray matter nuclei in relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2004; 63(1): 170-2.
66. Wylezinska M, Cifelli A, Jezzard P, Palace J, Alecci M, Matthews PM. Thalamic neurodegeneration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2003; 60(12): 1949-54.
67. Cifelli A, Arridge M, Jezzard P, Esiri MM, Palace J, Matthews PM. Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2002; 52(5): 650-3.
68. Ceccarelli A, Rocca MA, Valsasina P, Rodegher M, Pagani E, Falini A, et al. A multiparametric evaluation of regional brain damage in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp*. 2009; 30(9): 3009-19.
69. Sepulcre J, Sastre-Garriga J, Cercignani M, Ingle GT, Miller DH, Thompson AJ. Regional gray matter atrophy in early primary progressive multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Arch Neurol*. 2006; 63(8): 1175-80.
70. Khaleeli Z, Cercignani M, Audoin B, Ciccarelli O, Miller DH, Thompson AJ. Localized grey matter damage in early primary progressive multiple sclerosis contributes to disability. *NeuroImage*. 2007; 37(1): 253-61.
71. Vercellino M, Masera S, Lorenzatti M, Condello C, Merola A, Mattioda A, et al. Demyelination, inflammation, and neurodegeneration in multiple sclerosis deep gray matter. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009; 68(5): 489-502.
72. Sanfilipo MP, Benedict RHB, Sharma J, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. The relationship between whole brain volume and disability in multiple sclerosis: a comparison of normalized gray vs. white matter with misclassification correction. *NeuroImage*. 2005; 26(4): 1068-77.
73. Ceccarelli A, Rocca MA, Pagani E, Colombo B, Martinelli V, Comi G, et al. A voxel-based morphometry study of grey matter loss in MS patients with different clinical phenotypes. *NeuroImage*. 2008; 42(1): 315-22.
74. Fabiano AJ, Sharma J, Weinstock-Guttman B, Munschauer FE, Benedict RH, Zivadinov R, et al. Thalamic involvement in multiple sclerosis: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. 2003; 13(4): 307-14.
75. Inglese M, Ge Y, Filippi M, Falini A, Grossman RI, Gonen O. Indirect evidence for early widespread gray matter involvement in relapsing-remitting multiple sclerosis. *NeuroImage*. 2004; 21(4): 1825-9.
76. Tao G, Datta S, He R, Nelson F, Wolinsky JS, Narayana PA. Deep gray matter atrophy in multiple sclerosis: a tensor based morphometry. *J Neurol Sci*. 2009; 282(1-2): 39-46.
77. Geurts JJG, Reuling IEW, Vrenken H, Uitdehaag BMJ, Polman CH, Castelijns JA, et al. MR spectroscopic evidence for thalamic and hippocampal, but not cortical, damage in multiple sclerosis. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. 2006; 55(3): 478-83.
78. Rocca MA, Mesaros S, Pagani E, Sormani MP, Comi G, Filippi M. Thalamic Damage and Long-term Progression of Disability in Multiple Sclerosis 1. *Radiology*. 2010; 257(2): 463-9.

79. Téllez N, Río J, Tintoré M, Nos C, Galán I, Montalban X. Fatigue in multiple sclerosis persists over time: a longitudinal study. *J Neurol*. 2006; 253(11): 1466-70.
80. Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, Mattisi I, Bernardi V, Favaretto A, et al. Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2010; 16(10): 1220-8.
81. Leocani L, Colombo B, Comi G. Physiopathology of fatigue in multiple sclerosis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2008; 29(2): S241-3.
82. Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G, et al. Functional Magnetic Resonance Imaging Correlates of Fatigue in Multiple Sclerosis. *NeuroImage*. 2002; 15(3): 559-67.
83. Zenzola A, De Mari M, De Blasi R, Carella A, Lamberti P. Paroxysmal dystonia with thalamic lesion in multiple sclerosis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2001; 22(5): 391-4.
84. Stein T, Moritz C, Quigley M, Cordes D, Haughton V, Meyerand E. Functional connectivity in the thalamus and hippocampus studied with functional MR imaging. *Am J Neuroradiol*. 2000; 21(8): 1397-401.
85. Aggleton JP, Brown MW. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci*. 1999; 22(3): 425-44.
86. Blinkenberg M, Rune K, Jensen CV, Ravnborg M, Kyllingsbaek S, Holm S, et al. Cortical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfunction in MS. *Neurology*. 2000; 54(3): 558-64.
87. Benedict RHB, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol*. 2002; 16(3): 381-97.
88. Batista S, Zivadinov R, Hoogs M, Bergsland N, Heininen-Brown M, Dwyer MG, et al. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2012; 259(1): 139-46.
89. Houtchens MK, Benedict RHB, Killiany R, Sharma J, Jaisani Z, Singh B, et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007; 69(12): 1213-23.
90. Prinster A, Quarantelli M, Orefice G, Lanzillo R, Brunetti A, Mollica C, et al. Grey matter loss in relapsing–remitting multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Neuroimage*. 2006; 29(3): 859-67.
91. Kragt JJ, Thompson AJ, Montalban X, Tintoré M, Río J, Polman CH, et al. Responsiveness and predictive value of EDSS and MSFC in primary progressive MS. *Neurology*. 2008; 70(13 Pt 2): 1084-91.
92. Rudick RA, Lee J-C, Nakamura K, Fisher E. Gray matter atrophy correlates with MS disability progression measured with MSFC but not EDSS. *J Neurol Sci*. 2009; 282(1): 106-11.

93. Minagar A, Barnett MH, Benedict RH, Pelletier D, Pirko I, Sahraian MA, et al. The thalamus and multiple sclerosis Modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. *Neurology*. 2013; 80(2): 210-9.
94. Rose SE, Janke AL, Chalk JB. Gray and white matter changes in Alzheimer's disease: a diffusion tensor imaging study. *J Magn Reson Imaging*. 2008; 27(1): 20-6.
95. Sach M, Winkler G, Glauche V, Liepert J, Heimbach B, Koch MA, et al. Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J Neurol*. 2004; 127(Pt 2): 340-50.
96. Ciccarelli O, Werring DJ, Wheeler-Kingshott CA, Barker GJ, Parker GJ, Thompson AJ, et al. Investigation of MS normal-appearing brain using diffusion tensor MRI with clinical correlations. *Neurology*. 2001; 56(7): 926-33.
97. Griffin CM, Chard DT, Ciccarelli O, Kapoor R, Barker GJ, Thompson AJ, et al. Diffusion tensor imaging in early relapsing-remitting. *Mult Scler*. 2001; 7(5): 290-7.
98. Audoin B, Ranjeva J-P, Au Duong MV, Ibarrola D, Malikova I, Confort-Gouny S, et al. Voxel-based analysis of MTR images: a method to locate gray matter abnormalities in patients at the earliest stage of multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging*. 2004; 20(5): 765-71.
99. Ceccarelli A, Rocca MA, Pagani E, Colombo B, Martinelli V, Comi G, et al. A voxel-based morphometry study of grey matter loss in MS patients with different clinical phenotypes. *NeuroImage*. 2008; 42(1): 315-22.
100. Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol*. 2009; 5(5): 256-66.
101. Filippi M, Bozzali M, Comi G. Magnetization transfer and diffusion tensor MR imaging of basal ganglia from patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2001; 183(1): 69-72.
102. Rocca MA, Mastronardo G, Rodegher M, Comi G, Filippi M. Long-term changes of magnetization transfer-derived measures from patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol*. 1999; 20(5): 821-7.
103. Brownell B, Hughes JT. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1962; 25(4): 315-20.
104. Richards TL. Proton MR spectroscopy in multiple sclerosis: value in establishing diagnosis, monitoring progression, and evaluating therapy. *Am J Roentgenol*. 1991; 157(5): 1073-8.
105. Tedeschi G, Bonavita S, McFarland H, Richert N, Duyn J, Frank J. Proton MR spectroscopic imaging in multiple sclerosis. *Neuroradiology*. 2002; 44(1): 37-42.
106. Sarchielli P, Presciutti O, Tarducci R, Gobbi G, Alberti A, Pelliccioli GP, et al. Localized 1H magnetic resonance spectroscopy in mainly cortical gray matter of patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2002; 249(7): 902-10.
107. Birken DL, Oldendorf WH. N-Acetyl-L-Aspartic acid: A literature review of a compound prominent in 1H-NMR spectroscopic studies of brain. *Neurosci Biobehav Rev*. 1989; 13(1): 23-31.

108. Geurts JIG, Barkhof F, Castelijns JA, Uitdehaag BMJ, Polman CH, Pouwels PJW. Quantitative 1H-MRS of healthy human cortex, hippocampus, and thalamus: Metabolite concentrations, quantification precision, and reproducibility. *J Magn Reson Imaging*. 2004; 20(3): 366-71.
109. Brand A, Richter-Landsberg C, Leibfritz D. Multinuclear NMR studies on the energy metabolism of glial and neuronal cells. *Dev Neurosci*. 1993; 15(3-5): 289-98.
110. Filippi M, Rovaris M, Rocca MA. Imaging primary progressive multiple sclerosis: the contribution of structural, metabolic, and functional MRI techniques. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2004; 10(S1): S36-S44.
111. Brück W, Lucchinetti C, Lassmann H. The pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2002; 8(2): 93-7.
112. Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2006; 5(2): 158-70.
113. Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJM, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain J Neurol*. 2002; 125(Pt 8): 1676-95.
114. Zivadinov R, Reder AT, Filippi M, Minagar A, Stüve O, Lassmann H, et al. Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008; 71(2): 136-44.
115. Sharma J, Zivadinov R, Jaisani Z, Fabiano AJ, Singh B, Horsfield MA, et al. A magnetization transfer MRI study of deep gray matter involvement in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2006; 16(4): 302-10.
116. Ge Y, Jensen JH, Lu H, Helpert JA, Miles L, Inglese M, et al. Quantitative assessment of iron accumulation in the deep gray matter of multiple sclerosis by magnetic field correlation imaging. *Am J Neuroradiol*. 2007; 28(9): 1639-44.
117. Inglese M, Park SJ, Johnson G, Babb JS, Miles L, Jaggi H, et al. Deep gray matter perfusion in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion magnetic resonance imaging at 3 T. *Arch Neurol*. 2007; 64(2): 196-202.
118. Niepel G, Tench CR, Morgan PS, Evangelou N, Auer DP, Constantinescu CS. Deep gray matter and fatigue in MS. *J Neurol*. 2006; 253(7): 896-902.
119. Holden M. A review of geometric transformations for nonrigid body registration. *Med Imaging IEEE Trans On*. 2008; 27(1): 111-28.
120. Maintz JA, Viergever MA. A survey of medical image registration. *Med Image Anal*. 1998. 3(4): 1-36.
121. Zitova B, Flusser J. Image registration methods: a survey. *Image Vis Comput*. 2003; 21(11): 977-1000.
122. Horowitz SL, Pavlidis T. Picture segmentation by a tree traversal algorithm. *JACM*. 1976; 23(2): 368-88.

123. Zucker SW. Region growing: Childhood and adolescence. *Comput Graph Image Process.* 1976; 5(3): 382-99.
124. Babalola K, Patenaude B, Aljabar P, Schnabel J, Kennedy D, Crum W, et al. Comparison and evaluation of segmentation techniques for subcortical structures in brain MRI. *Med Image Comput Comput-Assist Interv.* 2008; 11(Pt 1): 409-16.
125. Pham DL, Xu C, Prince JL. Current methods in medical image segmentation 1. *Annu Rev Biomed Eng.* 2000; 2(1): 315-37.
126. De Stefano N, Battaglini M, Smith SM. Measuring brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging.* 2007; 17(S1): 10S-15.
127. Anderson VM, Fox NC, Miller DH. Magnetic resonance imaging measures of brain atrophy in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging.* 2006; 23(5): 605-18.
128. Sharma J, Sanfilipo MP, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Munschauer FE, Bakshi R. Whole-brain atrophy in multiple sclerosis measured by automated versus semiautomated MR imaging segmentation. *Am J Neuroradiol.* 2004; 25(6): 985-96.
129. Freeborough PA, Fox NC. The boundary shift integral: an accurate and robust measure of cerebral volume changes from registered repeat MRI. *IEEE Trans Med Imaging.* oct 1997;16(5):623-9.
130. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, et al. Accurate, Robust, and Automated Longitudinal and Cross-Sectional Brain Change Analysis. *NeuroImage.* 2002; 17(1): 479-89.
131. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage.* 2000; 11(6): 805-21.
132. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage.* 2001; 14(Pt 1):21-36.
133. Bookstein FL. « Voxel-based morphometry » should not be used with imperfectly registered images. *NeuroImage.* 2001; 14(6): 1454-62.
134. Davatzikos C. Why voxel-based morphometric analysis should be used with great caution when characterizing group differences. *NeuroImage.* 2004; 23(1): 17-20.
135. Jones DK, Symms MR, Cercignani M, Howard RJ. The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data. *NeuroImage.* 2005; 26(2): 546-54.
136. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage.* 2006; 31(4): 1487-505.
137. Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole Brain Segmentation: Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain. *Neuron.* 2002; 33(3): 341-55.

138. Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne F, Salat DH, et al. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 2004; 14(1): 11-22.
139. Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *Med Imaging IEEE Trans On*. 2001; 20(1): 45-57.
140. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*. 2002; 17(3): 143-55.
141. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *NeuroImage*. 2011; 56(3): 907-22.
142. Cootes TF, Taylor CJ. Active shape models—smart snakes. In: *BMVC92*. Springer Lodon. 1992; 266-275.
143. Cootes TF, Taylor CJ. Statistical models of appearance for medical image analysis and computer vision. In: *Medical Imaging 2001*. International Society for Optics and Photonics. 2001; 236-248.
144. Cootes TF, Edwards GJ, Taylor CJ. Active appearance models. *Pattern Anal Mach Intell IEEE Trans On*. 2001; 23(6): 681-5.
145. Durand-Dubief F. Évaluation de la perte du volume cérébral en IRM comme marqueur individuel de neurodégénérescence des patients atteints de sclérose en plaques. Thèse de doctorat. Université de Lyon; 2011.
146. Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2006; 5(2): 158-70.
147. Derakhshan M, Caramanos Z, Giacomini PS, Narayanan S, Maranzano J, Francis SJ, et al. Evaluation of automated techniques for the quantification of grey matter atrophy in patients with multiple sclerosis. *NeuroImage*. 2010; 52(4): 1261-7.
148. Dryden IL, Mardia KV. Statistical shape analysis. Chichester: Wiley. 1998; Vol. 4.
149. Bookstein FL. Morphometric tools for landmark data: geometry and biology. Cambridge University Press; 1997.
150. Kendall DG. Shape manifolds, procrustean metrics, and complex projective spaces. *Bull Lond Math Soc*. 1984 ;16(2): 81-121.
151. Chung MK, Worsley KJ, Nacewicz BM, Dalton KM, Davidson RJ. General Multivariate Linear Modeling of Surface Shapes Using SurfStat. *NeuroImage*. 2010; 53(2): 491-505.
152. Pizer SM, Fletcher PT, Joshi S, Thall A, Chen JZ, Fridman Y, et al. Deformable M-Reps for 3D medical image segmentation. *Int J Comput Vis*. 2003; 55(2-3): 85-106.
153. D’Arcy WT. On growth and form. On growth and form. 1942.
154. Cootes TF, Taylor CJ, Cooper DH, Graham J. Active shape models-their training and application. *Comput Vis Image Underst*. 1995; 61(1): 38-59.

155. Gerig G, Styner M, Jones D, Weinberger D, Lieberman J. Shape analysis of brain ventricles using spharm. In: *Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis, MMBIA 2001. Workshop on IEEE*. 2001; 171-8.
156. Styner M, Lieberman JA, Pantazis D, Gerig G. Boundary and medial shape analysis of the hippocampus in schizophrenia. *Med Image Anal*. 2004; 8(3): 197-203.
157. Golland P, Grimson WEL, Kikinis R. Statistical shape analysis using fixed topology skeletons: corpus callosum study. In: *Information Processing in Medical Imaging. Springer Berlin Heidelberg*. 1999; 382-7.
158. Patenaude B, Smith S, Kennedy D, Jenkinson M. Bayesian statistical models of shape and appearance for subcortical brain segmentation. University of Oxford; 2007
159. Ingle GT, Stevenson VL, Miller DH, Leary SM, Rovaris M, Barkhof F, et al. Two-year follow-up study of primary and transitional progressive. *Mult Scler*. 2002; 8(2): 108-14.
160. Valsasina P, Benedetti B, Rovaris M, Sormani MP, Comi G, Filippi M. Evidence for progressive gray matter loss in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2005; 65(7): 1126-8.
161. Carone DA, Benedict RHB, Dwyer MG, Cookfair DL, Srinivasaraghavan B, Tjoa CW, et al. Semi-automatic brain region extraction (SABRE) reveals superior cortical and deep gray matter atrophy in MS. *NeuroImage*. 2006; 29(2): 505-14.
162. Tiberio M, Chard DT, Altmann DR, Davies G, Griffin CM, Rashid W, et al. Gray and white matter volume changes in early RRMS: a 2-year longitudinal study. *Neurology*. 2005; 64(6): 1001-7.
163. Bö L, Geurts JJG, Mörk SJ, van der Valk P. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2006; 183: 48-50.
164. Audoin B, Davies GR, Finisku L, Chard DT, Thompson AJ, Miller DH. Localization of grey matter atrophy in early RRMS : A longitudinal study. *J Neurol*. 2006; 253(11): 1495-501.
165. Henry RG, Shieh M, Okuda DT, Evangelista A, Gorno-Tempini ML, Pelletier D. Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(11): 1236-44.
166. Ramasamy DP, Benedict RH, Cox JL, Fritz D, Abdelrahman N, Hussein S, et al. Extent of cerebellum, subcortical and cortical atrophy in patients with MS: a case-control study. *J Neurol Sci*. 2009; 282(1): 47-54.
167. Calabrese M, Rinaldi F, Mattisi I, Bernardi V, Favaretto A, Perini P, et al. The predictive value of gray matter atrophy in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2011; 77(3): 257-63.
168. Calabrese M, Atzori M, Bernardi V, Morra A, Romualdi C, Rinaldi L, et al. Cortical atrophy is relevant in multiple sclerosis at clinical onset. *J Neurol*. 2007; 254(9): 1212-20.
169. Audoin B, Zaaraoui W, Reuter F, Rico A, Malikova I, Confort-Gouny S, et al. Atrophy mainly affects the limbic system and the deep grey matter at the first stage of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(6):690-5.

170. Ceccarelli A, Rocca MA, Pagani E, Colombo B, Martinelli V, Comi G, et al. A voxel-based morphometry study of grey matter loss in MS patients with different clinical phenotypes. *NeuroImage*. 2008; 42(1): 315-22.
171. Tao G, Datta S, He R, Nelson F, Wolinsky JS, Narayana PA. Deep gray matter atrophy in multiple sclerosis: A tensor based morphometry. *J Neurol Sci*. 2009; 282(1-2): 39-46.
172. Magon S, Chakravarty MM, Amann M, Weier K, Naegelin Y, Andelova M, et al. Label-fusion-segmentation and deformation-based shape analysis of deep gray matter in multiple sclerosis: the impact of thalamic subnuclei on disability. *Hum Brain Mapp*. 2014; 35(8): 4193-203.
173. Bakshi R, Thompson AJ, Rocca MA, Pelletier D, Dousset V, Barkhof F, et al. MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects. *Lancet Neurol*. 2008; 7(7): 615-25.
174. De Stefano N, Matthews PM, Filippi M, Agosta F, De Luca M, Bartolozzi ML, et al. Evidence of early cortical atrophy in MS Relevance to white matter changes and disability. *Neurology*. 2003; 60(7): 1157-62.
175. Sanfilipo MP, Benedict RH, Sharma J, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. The relationship between whole brain volume and disability in multiple sclerosis: a comparison of normalized gray vs. white matter with misclassification correction. *Neuroimage*. 2005; 26(4): 1068-77.
176. Bermel RA, Sharma J, Tjoa CW, Puli SR, Bakshi R. A semiautomated measure of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003; 208(1): 57-65.
177. Chard DT, Griffin CM, Rashid W, Davies GR, Altmann DR, Kapoor R, et al. Progressive grey matter atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004; 10(4): 387-91.
178. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Mannon LJ, Polansky M, et al. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis 1. *Radiology*. 2000; 214(3): 665-70.
179. Sanfilipo MP, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. Grey and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2006; 66(5): 685-92.
180. Tiberio M, Chard DT, Altmann DR, Davies G, Griffin CM, Rashid W, et al. Gray and white matter volume changes in early RRMS: a 2-year longitudinal study. *Neurology*. 2005; 64(6): 1001-7.
181. Vrenken H, Geurts JJ, Knol DL, van Dijk LN, Dattola V, Jasperse B, et al. Whole-brain T1 mapping in Multiple Sclerosis: global Changes of normal-appearing gray and white matter 1. *Radiology*. 2006; 240(3): 811-20.
182. Chard DT, Griffin CM, Parker GJM, Kapoor R, Thompson AJ, Miller DH. Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain*. 2002; 125(2): 327-37.
183. Kassubek J, Tumani H, Ecker D, Kurt A, Ludolph AC, Juengling FD. Age-related brain parenchymal fraction is significantly decreased in young multiple sclerosis patients: a quantitative MRI study. *Neuroreport*. 2003; 14(3): 427.

184. Sanfilipo MP, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2006; 66(5): 685-92.
185. Tedeschi G, Lavorgna L, Russo P, Prinster A, Dinacci D, Savettieri G, et al. Brain atrophy and lesion load in a large population of patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005; 65(2): 280-5.
186. Martola J, Bergström J, Fredrikson S, Stawiarz L, Hillert J, Zhang Y, et al. A longitudinal observational study of brain atrophy rate reflecting four decades of multiple sclerosis: a comparison of serial 1D, 2D, and volumetric measurements from MRI images. *Neuroradiology*. 2010; 52(2): 109-17.
187. Minneboo A, Jasperse B, Barkhof F, Uitdehaag BMJ, Knol DL, de Groot V, et al. Predicting short-term disability progression in early multiple sclerosis: added value of MRI parameters. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(8): 917-23.
188. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014; 75(1): 43-9.
189. Hardmeier M, Wagenpfeil S, Freitag P, Fisher E, Rudick RA, Kooijmans M, et al. Rate of brain atrophy in relapsing MS decreases during treatment with IFNbeta-1a. *Neurology*. 2005; 64(2): 236-40.
190. Miller DH, Soon D, Fernando KT, MacManus DG, Barker GJ, Yousry TA, et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology*. 2007; 68(17): 1390-401.
191. Rudick RA, Polman CH. Current approaches to the identification and management of breakthrough disease in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2009; 8(6): 545-59.
192. Zivadinov R, Locatelli L, Cookfair D, Srinivasaraghavan B, Bertolotto A, Ukmar M, et al. Interferon beta-1a slows progression of brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis predominantly by reducing gray matter atrophy. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2007; 13(4): 490-501.
193. Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, Gallo P. Cortical pathology and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2011; 11(3): 425-32.
194. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. 2005; 128(Pt 11): 2705-12.
195. Geurts JJ, Barkhof F. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008; 7(9): 841-51.
196. Fisher E, Lee J-C, Nakamura K, Rudick RA. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: A longitudinal study. *Ann Neurol*. 2008; 64(3): 255-65.
197. Roosendaal SD, Bendfeldt K, Vrenken H, Polman CH, Borgwardt S, Radue EW, et al. Grey matter volume in a large cohort of MS patients: relation to MRI parameters and disability. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2011; 17(9): 1098-106.

198. Honce JM. Gray Matter Pathology in MS: Neuroimaging and Clinical Correlations. *Mult Scler Int*. 2013.
199. Messina S, Patti F. Gray Matters in Multiple Sclerosis: Cognitive impairment and structural MRI. *Mult Scler Int*. 2014.
200. Filippi M, Preziosa P, Copetti M, Riccitelli G, Horsfield MA, Martinelli V, et al. Gray matter damage predicts the accumulation of disability 13 years later in MS. *Neurology*. 2013; 81(20): 1759-67.
201. Dalton CM, Chard DT, Davies GR, Miszkiet KA, Altmann DR, Fernando K, et al. Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain J Neurol*. 2004; 127(Pt 5): 1101-7.
202. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Rinaldi F, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2012; 18(4): 418-24.
203. Kaiser CC, Shukla DK, Stebbins GT, Skias DD, Jeffery DR, Stefoski D, et al. A pilot test of pioglitazone as an add-on in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2009; 211(1-2): 124-30.
204. Nakamura K, Rudick RA, Lee J-C, Foulds P, Fisher E. Effect of intramuscular interferon beta-1a on gray matter atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2010; 74: A407.
205. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the « McDonald Criteria ». *Ann Neurol*. 2005; 58(6): 840-6.
206. Amato MP, Grimaud J, Achiti I, Bartolozzi ML, Adeleine P, Hartung HP, et al. European validation of a standardized clinical description of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004; 251(12): 1472-80.
207. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 1999; 5(4): 244-50.
208. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004; 23: S208-19.
209. Schmidt P, Gaser C, Arsic M, Buck D, Förchler A, Berthele A, et al. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *NeuroImage*. 2012; 59(4): 3774-83.
210. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *NeuroImage*. 2005; 26(3): 839-51.
211. Chard DT, Jackson JS, Miller DH, Wheeler-Kingshott CAM. Reducing the impact of white matter lesions on automated measures of brain gray and white matter volumes. *J Magn Reson Imaging*. 2010; 32(1): 223-8.

212. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage*. 2002; 17(1): 479-89.
213. Pluim JPW, Maintz JBA, Viergever MA. Mutual-information-based registration of medical images: a survey. *IEEE Trans Med Imaging*. 2003; 22(8): 986-1004.
214. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology*. 1999; 53(8): 1698-1698.
215. Douaud G, Smith S, Jenkinson M, Behrens T, Johansen-Berg H, Vickers J, et al. Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. *Brain J Neurol*. 2007; 130(Pt 9): 2375-86.
216. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage*. 2011; 56(3): 907-22.
217. Nichols TE, Holmes AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp*. 2002; 15(1): 1-25.
218. Tziortzi AC, Haber SN, Searle GE, Tsoumpas C, Long CJ, Shotbolt P, et al. Connectivity-based functional analysis of dopamine release in the striatum using diffusion-weighted MRI and Positron Emission Tomography. *Cereb Cortex*. 2013.
219. Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Woolrich MW, Smith SM, Wheeler-Kingshott CAM, Boulby PA, et al. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci*. 2003; 6(7): 750-7.
220. Behrens TEJ, Woolrich MW, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Nunes RG., Clare S, et al. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med*. 2003; 50(5): 1077-88.
221. Altman DG. Practical statistics for medical research. CRC Press; 1990.
222. Henry RG, Shieh M, Okuda DT, Evangelista A, Gorno-Tempini ML, Pelletier D. Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(11): 1236-44.
223. Ramasamy DP, Benedict RHB, Cox JL, Fritz D, Abdelrahman N, Hussein S, et al. Extent of cerebellum, subcortical and cortical atrophy in patients with MS: A case-control study. *J Neurol Sci*. 2009; 282(1-2): 47-54.
224. Bergsland N, Horakova D, Dwyer MG, Dolezal O, Seidl ZK, Vaneckova M, et al. Subcortical and cortical gray matter atrophy in a large sample of patients with Clinically Isolated Syndrome and Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Am J Neuroradiol*. 2012; 33(8): 1573-8.
225. Kipp M, Wagenknecht N, Beyer C, Samer S, Wuerfel J, Nikoubashman O. Thalamus pathology in multiple sclerosis: from biology to clinical application. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 1-21.
226. Berman RA, Wurtz RH. Exploring the pulvinar path to visual cortex. *Prog Brain Res*. 2008; 171: 467-73.

227. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn.* 2000; 42(2): 183-200.
228. Rao SM, Aubin-Faubert PS, Leo GJ. Information processing speed in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1989; 11(4): 471-7.
229. Damasceno A, Damasceno BP, Cendes F. Subclinical MRI disease activity influences cognitive performance in MS patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(2): 137-43.
230. Tedeschi G, Lavorgna L, Russo P, Prinster A, Dinacci D, Savettieri G, et al. Brain atrophy and lesion load in a large population of patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2005; 65(2): 280-5.
231. Bendfeldt K, Blumhagen JO, Egger H, Loetscher P, Denier N, Kuster P, et al. Spatiotemporal distribution pattern of white matter lesion volumes and their association with regional grey matter volume reductions in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp.* 2010; 31(10): 1542-55.
232. Sepulcre J, Sastre-Garriga J, Cercignani M, Ingle GT, Miller DH, Thompson AJ. Regional gray matter atrophy in early primary progressive multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Arch Neurol.* 2006; 63(8): 1175-80.
233. Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, Bakshi R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007; 68(9): 634-42.
234. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol.* 2009; 66(4): 460-71.
235. Inglese M, Waesberghe JHTM van, Rovaris M, Beckmann K, Barkhof F, Hahn D, et al. The effect of interferon β -1b on quantities derived from MT MRI in secondary progressive MS. *Neurology.* 2003; 60(5): 853-60.
236. Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain.* 2002; 125(8): 1676-95.
237. Thompson AJ, Kermode AG, Wicks D, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DP, et al. Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1991; 29(1): 53-62.
238. Revesz T, Kidd D, Thompson AJ, Barnard RO, McDonald WI. A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Brain.* 1994; 117(4): 759-65.
239. Antel J, Antel S, Caramanos Z, Arnold DL, Kuhlmann T. Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? *Acta Neuropathol (Berl).* 2012; 123(5): 627-38.
240. Cappellani R, Bergsland N, Weinstock-Guttman B, Kennedy C, Carl E, Ramasamy DP, et al. Diffusion tensor MRI alterations of subcortical deep gray matter in clinically isolated syndrome. *J Neurol Sci.* 2014; 338(1-2): 128-34.

241. Cifelli A, Arridge M, Jezzard P, Esiri MM, Palace J, Matthews PM. Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2002; 52(5): 650-3.
242. Kremenchutzky M, Rice GPA, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain J Neurol*. 2006; 129(Pt 3): 584-94.
243. Luessi F, Siffrin V, Zipp F. Neurodegeneration in multiple sclerosis: novel treatment strategies. *Expert Rev Neurother*. 2012; 12(9): 1061-76.
244. Sedel F, Papeix C, Bellanger A, Touitou V, Lebrun-Frenay C, Galanaud D, et al. High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler Relat Disord*. 2015.
245. Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, Geurts JGG. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nat Rev Neurosci*. 2012; 13(7): 507-14.
246. Witte ME, Mahad DJ, Lassmann H, van Horssen J. Mitochondrial dysfunction contributes to neurodegeneration in multiple sclerosis. *Trends Mol Med*. 2014; 20(3): 179-87.
247. Querbes O. Mesure de l'épaisseur corticale en IRM : application au diagnostic précoce individuel de la maladie d'Alzheimer et à la notion de réserve cognitive. Thèse de doctorat. Université de Toulouse, Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2009.
248. Larsen BR, Assentoft M, Cotrina ML, Hua SZ, Nedergaard M, Kaila K, et al. Contributions of the Na⁺/K⁺-ATPase, NKCC1, and Kir4. 1 to hippocampal K⁺ clearance and volume responses. *Glia*. 2014; 62(4): 608-22.
249. Zivadinov R, Heininen-Brown M, Schirda CV, Poloni GU, Bergsland N, Magnano CR, et al. Abnormal subcortical deep-gray matter susceptibility-weighted imaging filtered phase measurements in patients with multiple sclerosis: a case-control study. *NeuroImage*. 2012; 59(1): 331-9.
250. Hagemeyer J, Weinstock-Guttman B, Bergsland N, Heininen-Brown M, Carl E, Kennedy C, et al. Iron deposition on SWI-filtered phase in the subcortical deep gray matter of patients with clinically isolated syndrome may precede structure-specific atrophy. *Am J Neuroradiol*. 2012; 33(8): 1596-601.
251. Lebel RM, Eissa A, Seres P, Blevins G, Wilman AH. Quantitative high-field imaging of sub-cortical gray matter in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2012; 18(4): 433-41.
252. Cho Z-H, Min H-K, Oh S-H, Han J-Y, Park C-W, Chi J-G, et al. Direct visualization of deep brain stimulation targets in Parkinson disease with the use of 7-tesla magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*. 2010; 113(3): 639-47.
253. Haider L, Simeonidou C, Steinberger G, Hametner S, Grigoriadis N, Deretzi G, et al. Multiple sclerosis deep grey matter: the relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85(12): 1386-95.
254. Kempton MJ, Underwood TSA, Brunton S, Stylios F, Schmechtig A, Ettinger U, et al. A comprehensive testing protocol for MRI neuroanatomical segmentation techniques: Evaluation of a novel lateral ventricle segmentation method. *NeuroImage*. 2011; 58(4): 1051-9.

Annexes

Annexe 1. L'Imagerie par Résonance Magnétique

1.1. Le principe de l'imagerie par résonance magnétique

La résonance magnétique nucléaire (RMN) est une technique en développement depuis une cinquantaine d'années. Le phénomène physique a été conceptualisé en 1946 par Bloch et Purcell, parallèlement. Ils ont obtenu le prix Nobel en 1952. Cette technique a été largement utilisée par les chimistes, puis les biologistes. Les premiers développements en imagerie datent des années 1973. Les premières images chez l'homme ont été réalisées en 1979. Il s'agit d'une technique d'imagerie non invasive, n'entraînant aucun effet indésirable.

Le signal RMN provient des protons du noyau d'hydrogène qui sont essentiellement contenus dans l'eau et les lipides. En effet, ces derniers possèdent des propriétés magnétiques. L'intensité recueillie pour un élément de volume (voxel) dépend donc de la concentration de l'eau à l'endroit considéré.

On peut représenter le moment magnétique $\vec{\mu}$ sous la forme d'un vecteur en rotation sur lui-même : ceci caractérise le spin du proton. Ce mouvement de précession est caractérisé par une fréquence, la fréquence de Larmor qui dépend directement du champ magnétique \vec{B}_0 :

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0$$

A l'état de repos, ces vecteurs ont une orientation aléatoire (voir Figure). La résultante magnétique de l'ensemble est donc nulle :

$$\vec{M} = \sum \vec{\mu} = \vec{0}$$

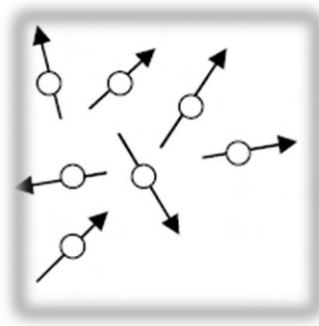


Figure 76 : Orientation aléatoire des moments magnétiques

Le moment magnétique des protons peut être décomposé en une composante longitudinale et une composante transversale. Le mouvement de précession se traduit ainsi par une rotation de la composante transversale autour de l'axe longitudinal. Cette aimantation transversale est la traduction de la mise en phase plus ou moins complète des spins.

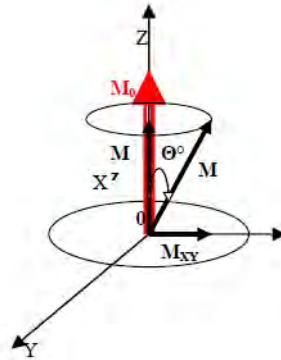


Figure 77 : Décomposition du moment magnétique

Soumis à un champ magnétique intense \vec{B}_0 , les spins s'orientent dans l'axe du champ, soit dans le même sens (« parallèle »), soit dans le sens contraire (« antiparallèle »). En effet, les moments magnétiques sont quantifiés le long de ce champ selon l'équation :

$$\mu_z = \frac{\gamma \cdot h}{2\pi} \cdot m_I$$

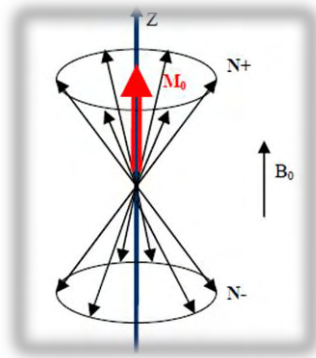
Où γ représente le rapport gyromagnétique caractéristique du noyau, h représente la constante de Planck et m_I est le nombre quantique magnétique nucléaire, qui dans le cas du proton possède deux valeurs $+1/2$ et $-1/2$, expliquant les deux orientations possibles des moments magnétiques.

Les mouvements de précession des spins ne sont pas en phase : les composantes transversales microscopiques s'annulent et il n'y a donc pas d'aimantation transversale résultante lorsque l'on considère un groupe de spins.

Aussi, dans un champ magnétique B_0 , la proportion de spins dans le sens de ce champ est supérieure à celle des spins dans le sens contraire et est déterminée par la statistique de Boltzmann :

$$N_{\text{parallèle}} - N_{\text{antiparallèle}} = \frac{\gamma \cdot h}{4\pi k} \cdot N_s \cdot \frac{B_0}{T}$$

Avec k la constante de Boltzmann, T la température et N_s le nombre de protons total de l'échantillon.

Figure 78 : Orientation des spins dans un champ B_0

La différence de population des spins augmente proportionnellement avec l'intensité du champ magnétique statique B_0 , les autres paramètres étant constants.

La transition entre ces deux niveaux d'énergie est permise par le phénomène de résonance. Il s'agit d'un transfert d'énergie entre deux systèmes ayant la même fréquence et est composé de deux étapes, l'excitation et la relaxation. Ainsi, une onde de radiofréquence (RF) de fréquence identique à celle de précession des protons, peut interagir avec les spins en précession et apporter de l'énergie au système de spins : c'est la phase d'excitation. Lorsque l'émission de radiofréquence est interrompue, le système va restituer l'énergie absorbée pour retourner à l'état d'équilibre de départ : c'est la phase de relaxation.

Afin d'enregistrer un signal, il est nécessaire de créer des composantes longitudinales (M_x) et transversales (M_y) en basculant l'aimantation tissulaire M_0 orientée le long de B_0 dans le plan transverse. Cela est obtenu en appliquant, perpendiculairement à \vec{B}_0 , une onde RF nommée \vec{B}_1 oscillant à la fréquence de Larmor. Au niveau quantique, la bascule se traduit par une modification des niveaux d'énergétiques des spins (passage de l'état de basse énergie « parallèle » vers le niveau de haute énergie « antiparallèle ») et de leurs phases. L'angle de bascule de l'aimantation tissulaire dépend de l'intensité de l'onde RF et de t , sa durée d'application, selon l'équation :

$$\theta = \gamma \cdot B_1 \cdot t$$

La phase d'excitation, et la bascule, se traduisent par une diminution de l'aimantation longitudinale (qui peut aller jusqu'à s'inverser), et l'apparition d'une aimantation transversale (sauf pour une bascule d'un angle $\theta = 180^\circ$). Ainsi, une impulsion RF de 90° entraîne une bascule du vecteur d'aimantation global correspondant à une disparition de l'aimantation longitudinale et à l'apparition d'une aimantation transversale.

La relaxation correspond au retour à l'équilibre de l'aimantation tissulaire. Elle s'accompagne d'une émission d'énergie sous la forme d'ondes RF qui constituent le signal enregistré en RMN. Elle se décompose en 2 phénomènes obéissant à des mécanismes très différents :

- La relaxation (ou repousse) longitudinale qui correspond à la repousse de la composante longitudinale de l'aimantation et est caractérisé par un temps T_1 . Ce dernier représente le temps nécessaire pour que l'aimantation longitudinale soit à 63% de sa valeur finale après avoir été basculée de 90° : c'est la relaxation spin-réseau,

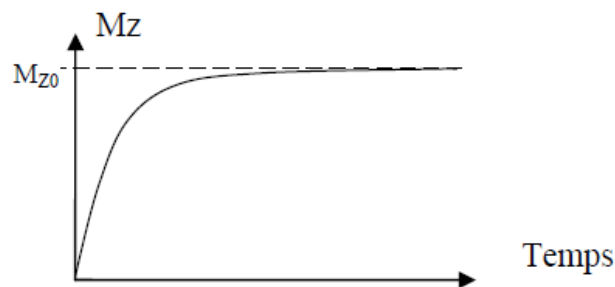


Figure 79: Représentation de l'aimantation longitudinale

Selon la formule :

$$M_z(t) = M_{z0}(1 - e^{-t/T_1})$$

- La relaxation transversale, qui correspond à la chute de l'aimantation transversale et est caractérisé par un temps T_2 . Ce dernier, quant à lui, représente le temps mis par l'aimantation transversale pour revenir à 37% de son amplitude maximale après une onde RF de 90° : c'est la relaxation spin-spin.

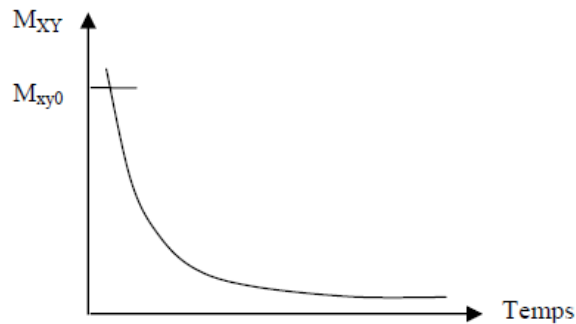


Figure 80: Représentation de l'aimantation transverse

Selon la formule :

$$M_{xy}(t) = M_{xy0} e^{-t/T_2}$$

1.2. La pondération en IRM

Chaque tissu a des comportements différents selon la pondération T_1 ou T_2 d'un signal. Cela permet d'obtenir un contraste entre différents tissus et ainsi d'obtenir une image en IRM.

A l'aide de l'IRM conventionnelle, on peut pondérer l'image en T_1 , T_2 ou en densité de protons suivant différents paramètres (voir figure) :

- Le temps d'écho TE : il s'agit du temps qui sépare l'impulsion RF et l'acquisition du signal ;
- Le temps de répétition TR : c'est-à-dire le temps entre deux impulsions RF consécutives.

Les T_1 et T_2 des tissus vont être différents en fonction de leur richesse en atome d'hydrogène et en fonction du milieu dans lequel ces derniers évoluent. Ainsi des signaux différents peuvent être enregistrés et identifiés en jouant avec ces différents temps.

En utilisant un TR court et un TE court, on neutralise les différents T_2 , on obtient alors un contraste d'image pondéré en T_1 , pondération dite « anatomique ».

Afin d'obtenir une pondération T_2 , pondération dite « tissulaire », il faudra alors utiliser un TR long qui neutralisera les différents T_1 et permettant une repousse totale de l'aimantation longitudinale, et un TE long.

Le contraste en densité de protons est obtenu en utilisant un TR long et un TE court. Ce contraste est obtenu lorsque l'intensité de l'image dépend avant tout de la densité locale de protons et beaucoup moins des constantes de relaxation T_1 et T_2 .

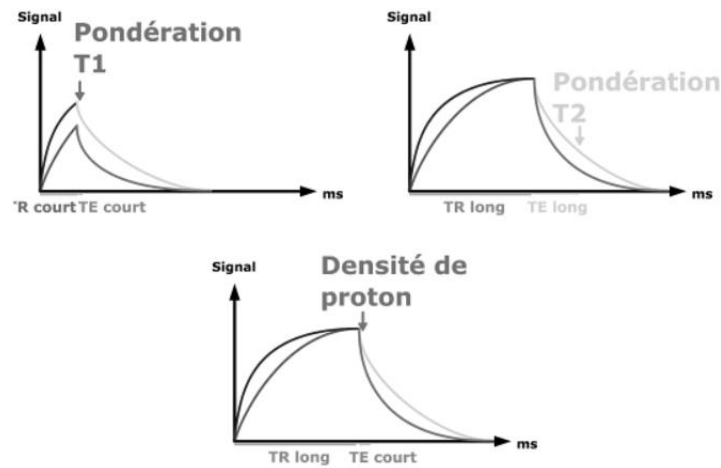


Figure 81 : Différentes pondérations obtenue après une impulsion RF 90° en fonction du TR et du TE.

Plus un tissu possède un T_1 rapide, plus ce dernier aura un signal élevé en pondération T_1 (hypersignal = blanc). Plus un tissu possède un T_1 lent, plus ce dernier aura un signal faible en pondération T_1 (hyposignal = noir). Plus un tissu possède un T_2 rapide, plus ce dernier aura un signal faible en pondération T_2 (hyposignal = noir). Plus un tissu possède un T_2 lent, plus ce dernier aura un signal élevé en pondération T_2 (hypersignal = blanc). Par exemple, si l'on considère deux tissus A et B, avec un T_1 plus long pour le tissu A, après une onde RF de 90° il existe une première bascule du vecteur d'aimantation globale. Chaque tissu récupère alors son aimantation longitudinale lors de la repousse mais à des vitesses différentes (voir figure). Si on laisse l'aimantation longitudinale repousser complètement avant une autre impulsion RF, grâce à un TR long, la décroissance de la composante transversale du vecteur d'aimantation globale est identique pour les deux tissus car leur aimantation longitudinale basculée est la même. Si par contre on répète rapidement l'onde RF 90° pour faire basculer de nouveau le vecteur d'aimantation globale, on remarque que la composante transversale du vecteur d'aimantation globale est plus importante pour le tissu B au début de la deuxième relaxation.

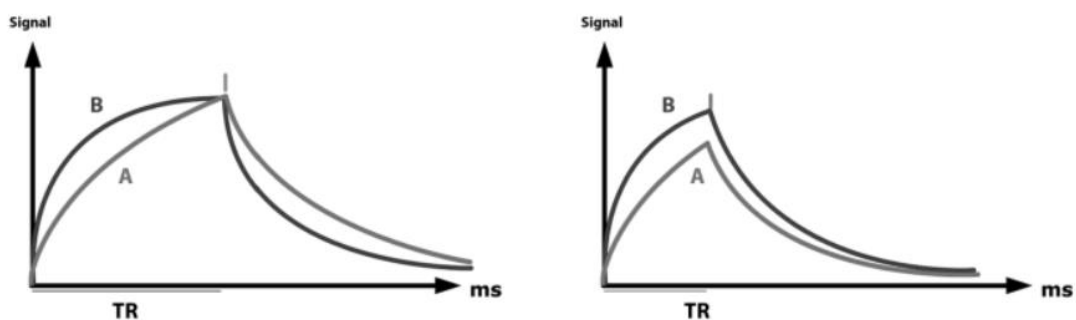


Figure 82 : Temps de répétition et Pondération T_1 : cas d'un TR court et d'un TR long pour deux tissus A et B.

1.3. La formation de l'image en IRM

L'image sera alors obtenue par le traitement et la traduction en contraste de l'énergie qui accompagne le retour à l'état d'équilibre et qui est mesurée par l'antenne réceptrice. Elle est placée de manière parallèle à B_0 afin d'enregistrer le vecteur magnétique transversal en mouvement. Il s'agit d'une sinusoïde de fréquence constante amortie par une exponentielle de temps : le signal de précession libre (FID : Free Induction Decay).

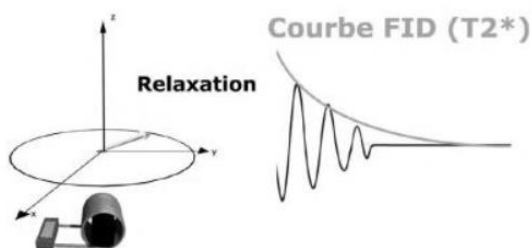


Figure 83 : Signal de précession libre (FID)

Annexe 2. Fiche d'évaluation lésionnelle mise en place pour l'essai MS-SPI

STUDY MS-SPI	MRI
	(Number of Gd+/newT2 lesions)
	CENTER __ __ PATIENT N°. __ __

Visit	T ₁ -w Gd+	Number Gd+	New T2-w*	Number new T2	Number* enlarging T2
Baseline (V1)	1 <input type="checkbox"/> Yes 0 <input type="checkbox"/> No		NA	NA	NA
M 12 (V2)	1 <input type="checkbox"/> Yes 0 <input type="checkbox"/> No		1 <input type="checkbox"/> Yes 0 <input type="checkbox"/> No		

* Enlarging lesion = >50%

Contributions scientifiques

CONGRÈS INTERNATIONAUX

- 2013** **DUTILLEUL C.**, NEMMI F., GRAZIA GRASSO M., SABATINI U., BERRY I., PERAN P.. Volumetric and shape changes analysis of thalamus in Multiple Sclerosis. Communication orale 326 présentée à *European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology Congress*, Toulouse, France (3-5/10/2013). MAGMA 2013, 26 : S1, 253-254. Tiré de <http://www.esmrm.org/ePapers/epaper1/>
- 2014** **DUTILLEUL C.**, NEMMI F., GRAZIA GRASSO M., SABATINI U., BERRY I., PERAN P.. Volumetric and shape changes in the thalamus and putamen in Multiple Sclerosis. poster 3225 à *Human Brain Mapping (OHBM)*, Hamburg, Allemagne (8-12/06/2014). Disponible sur <https://www.aievolution.com/hbm1401/index.cfm?do=abs.viewAbs&abs=3209>
- 2015** **DUTILLEUL C.**, NEMMI F., FINAMORE L., SABATINI U., BERRY I., GRAZIA GRASSO M., PERAN P.. Thalamic and putaminal morphological changes in patients with Multiple Sclerosis : Insights from the analysis of shape changes. Communication orale 4 présentée à *The 4th European Conference on Clinical Neuroimaging*, Rome, Italie (23-24/03/2015). Abstract pp. 23 disponible sur <http://www.euroccn.com/>

CONGRÈS NATIONAUX

- 2014** **DUTILLEUL C.**, NEMMI F., GRAZIA GRASSO M., SABATINI U., BERRY I., PERAN P.. Volumetric and shape changes in thalamus and putamen in Multiple Sclerosis. Communication orale à *Multiple sclerosis meeting, Fondation pour l'Aide à la Recherche sur la Sclérose En Plaques (ARSEP)*, Paris, France (23/05/2014)
- 2015** **DUTILLEUL C.**, NEMMI F., FINAMORE L., SABATINI U., BERRY I., GRAZIA GRASSO M., PERAN P.. Modifications morphologiques du thalamus et du putamen chez les patients atteints de Sclérose En Plaques : apport de l'analyse des changements de forme. Poster 128 *Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine SFRMBM*, Grenoble, France (18-20/03/2015).

Résumés

Multiple Sclerosis treatment evaluation thanks to magnetic resonance imaging

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory and demyelinating disease of the central nervous system with a highly variable clinical expression from patient to patient. Given this inhomogeneity, the identification of neuroimaging biomarkers able to reflect damages responsible for cognitive and motor deficits found in patients with MS is crucial for the evaluation of the efficacy of new therapies. However, the current limitation is the lack of efficacy of imaging markers from "conventional" magnetic resonance acquisitions to quantify the various neuro-pathological features of MS. The thalamus has the particularity to intervene in the integration of information from multiple cortical regions. For its part, brain atrophy measured from three-dimensional anatomical images represents the final result of the tissue destruction, the latter held responsible for irreversible deficits affecting MS patients. Thus, the measurement of thalamic atrophy appears to be a relevant candidate for the evaluation of the therapeutic efficacy for a highly diffuse and multifocal pathology such as MS. However, there are still many unsolved issues concerning the different pathophysiological processes involved in the clinical presentation of the disease. The application of a local shape change analysis of such a structure could provide valuable additional information to the single volumetric analysis.

In this thesis, we have firstly assessed the importance of morphological changes caused by MS in the different brain structures. These analyzes were performed in patients with different clinical forms of the disease compared to matched control subjects. We then observed and located the importance of the thalamic involvement. We then studied and compared the thalamic pathology among patients with progressive (primary or secondary) form of MS. This study was conducted with longitudinal and cross-sectional analyses using different markers such as shape, volume and mean diffusivity changes, and has been correlated to the lesion volume measured in the white matter. The results showed only a moderate relationship between the pathological processes involved in the white matter and those quantified in the thalamus. We then evaluated the effect of treatment in a longitudinal volumetric analysis conducted over 12 months. Repeatability of results for measuring the thalamic volume attests to the quality of the method used.

Key words: Multiple sclerosis – Biomarkers – MRI – Morphometric analysis – Thalamus

Évaluation de traitement de la sclérose en plaques par analyses morphométriques de données d'imagerie par résonance magnétique

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire et démyélinisante chronique du système nerveux central présentant une expression clinique très variable d'un patient à l'autre. Face à cette hétérogénéité, l'identification de biomarqueurs issus de la neuro-imagerie capables de refléter les dommages responsables des déficits cognitifs et moteurs retrouvés chez les patients atteints de SEP est cruciale pour l'évaluation de l'efficacité de nouvelles thérapies. Cependant, une des limitations actuelles réside dans le manque d'efficacité des marqueurs issus d'acquisitions par imagerie par résonance magnétique dites « conventionnelles » à quantifier les diverses caractéristiques neuropathologiques de la SEP. Le thalamus présente la particularité d'intervenir dans l'intégration d'informations provenant de multiples régions corticales. De son côté, l'atrophie cérébrale mesurée à partir d'images anatomiques tridimensionnelles représente la conséquence finale de la destruction tissulaire, cette dernière jugée responsable des déficits irréversibles affectant les patients atteints de SEP. Ainsi, la mesure de l'atrophie thalamique semble être un candidat pertinent pour évaluer l'efficacité thérapeutique dans le cadre d'une pathologie aussi diffuse et multifocale qu'est la SEP. De plus, il reste de nombreuses questions actuellement non résolues concernant les différents processus physiopathologiques impliqués dans la présentation clinique de cette affection. L'application d'une analyse des changements de forme locaux d'une telle structure pourrait apporter des informations complémentaires précieuses à la seule analyse volumétrique.

Dans ce travail de thèse, nous avons, dans un premier temps, mesuré l'importance des modifications morphologiques entraînées par la SEP au niveau des différentes structures cérébrales. Ces analyses ont été réalisées chez des patients présentant différentes formes cliniques de la maladie en comparaison à des sujets contrôles appariés. Nous avons alors observé, l'importance de l'atteinte thalamique, atteinte qui a également pu être localisée. Nous avons ensuite étudié et comparé la pathologie thalamique entre patients présentant une forme progressive (primaire ou secondaire) de la SEP. Cette étude a été menée lors d'analyses transversales mais également longitudinales à l'aide de différents marqueurs tels que les changements de volume, de forme et de diffusivité moyenne et a été mise en relation avec le volume lésionnel mesuré au niveau de la substance blanche. Les résultats obtenus ont mis en évidence une relation modérée seulement entre les processus pathologiques intervenant dans la substance blanche et ceux quantifiés au niveau du thalamus. Nous avons ensuite évalué l'effet d'un traitement lors d'une analyse volumétrique longitudinale menée sur 12 mois. La répétabilité des résultats concernant la mesure du volume thalamique atteste de la qualité de la méthode utilisée.

Mots clés : Sclérose en plaques – Biomarqueurs – IRM – Analyses morphométriques - Thalamus

AUTEUR : Dutilleul Charlotte

TITRE : Évaluation de traitement de la sclérose en plaques par analyses morphométriques de données d'imagerie par résonance magnétique

DIRECTEURS DE THESE : Berry Isabelle et Péran Patrice

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE :

UMR 825 Inserm / Université Toulouse III - Paul Sabatier

Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques

CHU Purpan de Toulouse – Pavillon Baudot

Place du Dr Joseph Baylac

31024 TOULOUSE CEDEX 3

Le 09 juillet 2015

RESUME

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire et démyélinisante chronique du système nerveux central présentant une expression clinique très variable d'un patient à l'autre. Face à cette hétérogénéité, l'identification de biomarqueurs issus de la neuro-imagerie capables de refléter les dommages responsables des déficits cognitifs et moteurs retrouvés chez ces patients est cruciale pour l'évaluation de l'efficacité de nouvelles thérapies. Lors de ce travail de thèse, nous avons étudié et mis en avant l'atteinte morphologique (changements de volume et de forme) du thalamus, structure cérébrale centrale, au travers de populations représentant l'ensemble des formes cliniques de la maladie. Nous avons ensuite évalué l'effet d'un traitement lors d'une analyse volumétrique longitudinale menée sur 12 mois. La répétabilité des résultats concernant la mesure du volume thalamique atteste alors de la qualité de la méthode utilisée.

MOTS CLES

Sclérose en plaques – biomarqueurs – IRM – Analyses morphométriques - Thalamus

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE

Radio-physique et Imagerie Médicale

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE

UMR 825 Inserm / Université Toulouse III - Paul Sabatier

Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques

CHU PURPAN - Pavillon BAUDOT

Place du Dr Joseph Baylac

31024 TOULOUSE CEDEX 3